

# Механизмы влияния витамина D на возникновение и течение острых респираторных инфекций, в том числе COVID-19

И.А. Каландаров, Е.А. Слуцкая, А.С. Широкина, Х.А. Баходурова, М.А. Громова, А.А. Копелев

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
margarita-gromov@mail.ru

## Аннотация

В статье рассматривается возможная связь уровня витамина D в сыворотке крови с заболеваемостью острыми респираторными инфекциями (ОРИ), в том числе вирусной этиологии, включая новую коронавирусную инфекцию, явившуюся причиной недавней пандемии. Приводятся взгляды на возможные механизмы влияния сывороточного уровня данного витамина на активность различных звеньев иммунного ответа. В последние годы установлено, что клетки, в том числе врожденной и адаптивной иммунной системы, продуцируют ферменты, способствующие переходу указанного витамина в активный метаболит, и это необходимо для адекватного иммунного ответа. Нами были обследованы пациентки, у которых лечение дефицита витамина D способствовало быстрому выздоровлению от ОРИ. Таким образом, поддержание оптимального уровня витамина D важно для обеспечения адекватного иммунного ответа, а низкий уровень витамина D ассоциируется с множеством заболеваний, связанных с иммунитетом, включая аутоиммунные и инфекционные заболевания.

**Ключевые слова:** витамин D, острые респираторные инфекции, COVID-19, иммунная система.

**Для цитирования:** Каландаров И.А., Слуцкая Е.А., Широкина А.С., Баходурова Х.А., Громова М.А., Копелев А.А. Механизмы влияния витамина D на возникновение и течение острых респираторных инфекций, в том числе COVID-19. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 5: 27–32. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.0012091p

## Mechanisms of vitamin D influence on the occurrence and course of acute respiratory infections, including COVID-19

Ikrom A. Kalandarov, Ekaterina A. Slutskaya, Anastasia S. Shirokina, Khushnuda A. Bakhodurova, Margarita A. Gromova, Alexander A. Kopelev

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
margarita-gromov@mail.ru

## Abstract

The article discusses a possible relationship between the level of vitamin D in the blood serum and the incidence of acute respiratory infections (ARI), including viral etiology, including a new coronavirus infection that caused the recent pandemic. Views are given on the possible mechanisms of the influence of the serum level of this vitamin on the activity of various parts of the immune response. In recent years, it has been established that cells, incl. of the innate and adaptive immune systems, produce enzymes that promote the transition of the specified vitamin to the active metabolite, and this is necessary for an adequate immune response. We examined patients in whom the treatment of vitamin D deficiency contributed to a rapid recovery from ARI. Thus, maintaining optimal levels of vitamin D is important to ensure an adequate immune response, and low levels are associated with a variety of immune-related diseases, including autoimmune and infectious diseases.

**Key words:** vitamin D, acute respiratory infections, COVID-19, immune system.

**For citation:** Kalandarov I.A., Slutskaya E.A., Shirokina A.S., Bakhodurova Kh.A., Gromova M.A., Kopelev A.A. Mechanisms of vitamin D influence on the occurrence and course of acute respiratory infections, including COVID-19. Clinical review for general practice. 2022; 5: 27–32. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.0012091p

Вспышки острых респираторных инфекций (ОРИ) носят сезонный характер и обычно возникают в осенне-весенний период. Одно из объяснений такой закономерности предполагает связь с сезонными колебаниями уровня витамина D, определяемого у человека в виде неактивного метаболита-гидроксида [25(OH)D] в сыворотке крови, который достигает минимума зимой [1]. Проспективное когортное исследование среди здоровых взрослых, проживающих в Новой Англии, показало снижение риска развития ОРИ в 2 раза у тех, у кого уровень 25(OH)D в сыворотке крови составлял 38 нг/мл (95 нмоль/л) или более [2]. Исследование среди детей в возрасте до 2 лет показало, что у нуждающихся в госпитализации по поводу ОРИ вероятность дефицита витамина D

была выше в 1,7 раза по сравнению с легкой формой [3]. Это указывает на защитные эффекты достаточного уровня витамина D против ОРИ. В наше время к числу ОРИ вирусной этиологии (ОРВИ) присоединилась новая коронавирусная инфекция (COVID-19), что является одной из главных проблем человечества с начала 2020 г. В виду отсутствия специфической терапии важно рассмотреть все механизмы, которые могут влиять на развитие и течение COVID-19. В данной статье рассмотрим механизмы влияния витамина D на возникновение и развитие ОРВИ, в том числе COVID-19.

Витамин D, как известно, регулирует обмен кальция и фосфора. Наиболее широко известно гормональное действие витамина D, связанное с минеральным обме-

ном и здоровьем скелета. Витамин D усиливает всасывание кальция и фосфора в кишечнике, стимулирует дифференцировку остеокластов и реабсорбцию кальция из кости, а также способствует минерализации костного матрикса. Первые доказательства положительного влияния приема витамина D на здоровье человека были получены в результате исследований рахита и остеопороза [4]. Однако витамин D не только играет важную роль в поддержании здоровья скелета, но и обладает иммуномодулирующим действием [5]. Рецептор витамина D (VDR) и ферменты, участвующие в его метаболизме, продуцируются различными клетками иммунной системы, включая лимфоциты, моноциты, макрофаги и дендритные клетки [6]. Одни исследования показали, что витамин D обладает биологической активностью в отношении клеток врожденного и адаптивного иммунитета, а другие, на животных – влияние его самого и метаболитов на возникновение и прогрессирование различных заболеваний, связанных с иммунной системой [5–7]. Так, например, дефицит витамина D связывают с развитием сердечно-сосудистых, аутоиммунных (включая сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника) заболеваний, различных видов злокачественных новообразований, ОРВИ, в том числе COVID-19, что подтверждено в результатах клинических и эпидемиологических исследований [5, 7, 8]. Это позволяет говорить о гораздо более широком влиянии витамина D на здоровье человека, чем предполагалось ранее. В частности, предполагают, что внепочечный синтез активного метаболита кальцитриола [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ] иммунными клетками обладает иммуномодулирующими свойствами, аналогичными местноактивным цитокинам [9, 10]. В данной статье будут рассмотрены основные механизмы влияния витамина D на иммунную систему, а также механизмы, благодаря которым он может влиять на возникновение и течение ОРВИ, в том числе COVID-19.

### Источники, синтез и метаболизм витамина D

В организме витамин D преимущественно синтезируется в коже под действием ультрафиолетовых лучей, в то время как из пищевых источников поступает лишь незначительная часть необходимого количества. Он содержится в таких продуктах, как лосось, скумбрия, сардины, масло печени трески и в некоторых видах грибов (шиитаке) [7, 9]. Таким образом, статус витамина D сильно зависит от эндогенной его выработки, на которую влияют генетические особенности, широта, сезон, пигментация кожи, пищевые привычки и образ жизни, например использование солнцезащитных средств [7, 10].

В коже человека холекальциферол (биологически неактивен) синтезируется из 7-дигидрохолестерина при воздействии ультрафиолетовых лучей. Попадая в системный кровоток и связываясь там с белками-переносчиками, альбумином, он транспортируется в печень, где гидроксилируется под воздействием ферментов CYP2R1 и CYP27A1, в результате чего образуется неактивная форма  $25(\text{OH})\text{D}$ , который представляет собой

основной циркулирующий метаболит и является наиболее надежным параметром для определения статуса витамина D [2]. В почках  $25(\text{OH})\text{D}$  под действием фермента  $1\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1), которая находится под контролем паратиреоидного гормона и фактора роста фибробластов 23 (FGF-23), преобразуется в биологически активную форму  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Уровень  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  регулируется механизмом отрицательной обратной связи, включая ингибирование CYP27B1 высокими уровнями его самого и FGF-23 и стимуляцию фермента CYP24A1 (24-гидроксилаза), который преобразует  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  в неактивную водорастворимую форму – кальцитроевую кислоту, которая затем выводится с желчью. Циркулирующие уровни  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  преимущественно определяются активностью почечной CYP27B1. Однако другие типы клеток, включая иммунные, также продуцируют CYP27B1 и способны преобразовывать неактивную циркулирующую форму  $25(\text{OH})\text{D}$  в активную  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Отсутствие в иммунных клетках механизмов обратной отрицательной связи позволяет создавать довольно высокие локальные концентрации  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , необходимые для иммуномодуляции.

Сывороточный  $25(\text{OH})\text{D}$  считается наиболее точным маркером статуса витамина D [7]. Оптимальный уровень  $25(\text{OH})\text{D}$  в сыворотке крови человека все еще обсуждается [7, 11]. По одной из классификаций уровень сывороточного  $25(\text{OH})\text{D}$  ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) свидетельствует о его дефиците, уровни в диапазоне от 20 до 29,9 нг/мл (52–72 нмоль/л) – о недостаточности, а уровни выше 30 нг/мл (75 нмоль/л) являются достаточными [11]. Однако предполагают, что для достижения положительного эффекта при иммуноопосредованных заболеваниях может потребоваться более высокий уровень  $25(\text{OH})\text{D}$  в сыворотке крови [12].

### Влияние витамина D на врожденный иммунитет

**Макрофаги и моноциты.** Первые доказательства связи витамина D с врожденным иммунитетом были получены в середине 1800-х и начале 1900-х годов: солнечный свет и масло печени трески использовались для лечения туберкулеза [13]. В будущем терапевтическое влияние этих методов, хотя и не ставших альтернативой появившейся позже антибактериальной терапии, получило объяснение. В присутствии инфекции активированные макрофаги и моноциты, индуцированные сигналом толл-подобных рецепторов и воздействием провоспалительных цитокинов, таких как интерферон  $\gamma$ , активно экспрессируют CYP27B1, который превращает  $25(\text{OH})\text{D}$  в активную форму [14].  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  усиливает хемотаксис и фагоцитарные способности клеток врожденного иммунитета [15]. Комплекс  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , VDR и ретиноидного рецептора X (RXR) непосредственно активирует транскрипцию антимикробных пептидов, таких как дефенсин  $\beta 2$  (DEFB) и антимикробного пептида кателицидина (hCAP18) [5, 7, 10, 16, 17]. Кателицидин действует против бактерий, приводя к дестабилизации

их мембран. Он также проявляет прямую противовирусную активность против многих респираторных вирусов, разрушая вирусные оболочки [18]. Выработка макрофагами  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  служит не только для повышения выработки кателицидина, но и для того, чтобы он мог выйти из клетки и повлиять на функцию близлежащих лимфоцитов [7]. Так, моноциты, подвергшиеся воздействию *Mycobacterium tuberculosis*, демонстрируют индукцию синтеза  $1\alpha$ -гидроксилазы CYP27B1 и рецептора витамина D после распознавания патогенов толл-подобными рецепторами, что ведет к прямой модуляции экспрессии генов, приводящих к выработке кателицидина [15]. На экспрессию CYP27B1 также влияют интерферон  $\gamma$  и интерлейкин (ИЛ)-4 [19]. В ходе кросс-секционного анализа было обнаружено, что уровень  $25(\text{OH})\text{D}$  в сыворотке крови значительно ниже у тяжелобольных пациентов с сепсисом, это связали со снижением концентрации кателицидина [20]. Также показано, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  подавляет экспрессию толл-подобных рецепторов на моноцитах и ингибирует выработку некоторых провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-17 [21, 22]. Прием высоких доз  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  здоровыми людьми (1 мкг дважды в день в течение 7 дней) приводит к значительному снижению уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6, вырабатываемого периферическими мононуклеарными клетками [23].

**Антигенпрезентирующие клетки.** Они отвечают за инициацию адаптивного иммунного ответа, поскольку презентуют антигены Т- и В-клеткам и способны модулировать их иммуногенными или толерогенными сигналами, благодаря экспрессии цитокинов и ко-стимулирующих молекул [24]. Различные исследования показали, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  и его аналоги могут изменять функцию и морфологию дендритных клеток [17]. Измененные дендритные клетки характеризуются сниженным уровнем экспрессии МНС-генов класса II и ко-стимулирующих молекул (CD40, CD80, CD86), что приводит к снижению презентации антигена и снижению секреции ИЛ-12, но увеличению продукции толерогенного ИЛ-10.

**Кишечный эпителий и клетки Панета.** Многочисленные исследования показали, что витамин D играет роль в поддержании гомеостаза между кишечником и его микробиотой. Показано, что он повышает жизнеспособность клеток кишечного эпителия и уменьшает повреждение, вызванное липополисахаридом бактерий.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  индуцирует синтез и секрецию антимикробных пептидов клетками кишечного эпителия, клетками Панета и интраэпителиальными лимфоцитами [25, 26]. Это препятствует транслокации кишечной флоры и способствует поддержанию гомеостаза. Считается, что эти факторы вовлечены в патогенез многочисленных аутоиммунных и метаболических расстройств [27].

## Влияние витамина D на адаптивный иммунитет

**Т-лимфоциты.** В ранних исследованиях было замечено, что клеточная линия моноцитов U937,

Т-клетки и мононуклеарные клетки периферической крови человека экспрессируют VDR. Дальнейшие исследования показали, что моноциты периферической крови экспрессируют VDR, а покоящиеся Т-лимфоциты – нет. Когда покоящиеся Т-лимфоциты стимулировали фитогемагглютинином, они активировались и начинали экспрессировать VDR [28]. Предполагают, что активированные Т-лимфоциты экспрессируют CYP27B1, который опосредует локальное преобразование  $25(\text{OH})\text{D}$  в  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , что стимулирует интракринную активацию VDR [29, 30].

В недавнем обзоре были предложены четыре потенциальных механизма, посредством которых витамин D может влиять на функцию Т-клеток:

1. Прямое эндокринное воздействие на Т-клетки, опосредованное через сывороточный кальцитриол.
2. Прямое интракринное преобразование  $25(\text{OH})\text{D}$  в кальцитриол Т-клетками.
3. Прямое паракринное воздействие кальцитриола на Т-клетки после преобразования  $25(\text{OH})\text{D}$  в кальцитриол моноцитами или дендритными клетками.
4. Косвенное воздействие на презентацию антигена Т-клеткам, опосредованное через антигенпрезентирующие клетки, на которые влияет кальцитриол [22].

В целом воздействие витамина D приводит к переходу от провоспалительного к более толерогенному иммунному статусу, включая очень разнообразные эффекты на подтипы Т-клеток:  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  подавляет пролиферацию и дифференцировку Т-хелперных (Th) клеток и модулирует выработку ими цитокинов [31]. В частности, воздействие на Т-клетки  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  или его аналогами подавляет секрецию провоспалительных цитокинов Th1 (ИЛ-2, интерферона  $\gamma$ , фактора некроза опухоли  $\alpha$ ), Th9 (ИЛ-9), Th22 (ИЛ-22) и способствует продукции противовоспалительных цитокинов Th2 (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10) [32].

**В-лимфоциты.** Антипролиферативные эффекты  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  на В-клетки, такие как ингибирование дифференцировки, пролиферации, инициация апоптоза и снижение продукции иммуноглобулинов, первоначально считались исключительно косвенными, опосредованными Th-клетками [33]. Более поздние исследования показали прямые эффекты  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  на В-клетки. Неактивные В-лимфоциты не имеют VDR, и только когда они активируются, они начинают экспрессировать VDR [34]. Первоначально было обнаружено, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ингибирует синтез иммуноглобулинов и поэтому потенциально может приводить к иммуносупрессии. Он подавляет дифференцировку В-клеток в плазматические клетки и в клетки памяти и индуцирует их апоптоз [35]. Такое влияние на функцию В-клеток может иметь клиническое значение при аутоиммунных заболеваниях. Контролируя активность В-клеток и трансформацию В-клеток в плазматические клетки,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  способствует снижению выработки аутоантител, снижая риск развития аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка [34].

## Влияние витамина D на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

В печени синтезируется ангиотензиноген, который под действием образующегося в юктагломерулярном аппарате ренина преобразуется в ангиотензин I (АТ I), а ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) преобразует АТ I в АТ II. В свою очередь, АТ II связывается с ангиотензиновым рецептором 1-го типа (АТ1R), что приводит к констрикции гладкой мускулатуры бронхов, усилению пролиферации фибробластов в легких, апоптозу альвеолярных эпителиоцитов, повышению проницаемости сосудов легких. АПФ2 регулирует эффекты АТ II, гидролизуя АТ II в ангиотензин, который, связываясь с Mas-рецептором, вызывает вазодилатацию, снижение артериального давления и индукцию апоптоза [36].

Показано, что возбудитель COVID-19 (SARS-CoV-2) может использовать АПФ2 как транспортер для проникновения в клетку-хозяина [37]. АПФ2 представляет собой трансмембранный белок 1-го типа, имеющий внеклеточный N-гликозилированный N-концевой участок, на котором находится карбоксипептидазный сайт, а также короткий внутриклеточный C-концевой цитоплазматический хвост. N-концевой пептидазный домен является местом связи АПФ2 с SARS-CoV-2 [38]. Будучи нетканеспецифичным, АПФ2 экспрессируется в легких, сердце, эндотелии, почках и кишечнике, что совпадает с тканевым тропизмом вируса SARS-CoV-2 [39]. Обзор предварительных исследований показал, что помимо основных клинических признаков (включая лихорадку, кашель, утомляемость), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), острое поражение сердца, острая почечная недостаточность и диарея являются одними из наиболее распространенных проявлений COVID-19 [40].

В 2002 г. была обнаружена корреляция между наличием делеционного полиморфизма в человеческом гене АПФ (DCP1), который связан с более высокой активностью АПФ, с развитием ОРДС и связанной с ним смертностью [41]. Y. Imai и соавт. в 2005 г. продемонстрировали, что АПФ2 может защитить мышей от развития вызванного сепсисом тяжелого ОРДС. В отличие от этого другие составляющие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – АПФ, АТ II и АТ1R ухудшали течение болезни и усугубляли нарушение функции легких [42]. АПФ2 можно рассматривать и как фактор проникновения SARS-CoV-2 в клетку-хозяина, и как фактор, обуславливающий поражение легких, сердечно-сосудистой системы и почек [43].

Различные клинические и эпидемиологические исследования продемонстрировали тесную связь между витамином D и регуляцией РААС [44]. При липополисахарид-индуцированном остром поражении легких у крыс 1,25(OH)<sub>2</sub>D может ингибировать синтез ренина, АПФ и АТ II, а также индуцировать экспрессию АПФ2 [45]. Блокирование рецептора (про)ренина в рандомизированной модели на грызунах продемонстрировало защиту от липополисахарид-индуцированного острого

поражения легких путем снижения воспалительного ответа в клетках легких; уменьшение интерстициального отека, геморрагии, а также снижение количества лейкоцитов и уровней фактора некроза опухоли α и различных интерлейкинов, включая ИЛ-6 [46]. У мышей дикого типа дефицит витамина D приводит к синтезу ренина, а добавка 1,25(OH)<sub>2</sub>D подавляет синтез ренина. Кроме того, в исследовании *in vitro* с использованием клеточной линии с высоким уровнем экспрессии ренина Y. Li и соавт. обнаружили, что 1,25(OH)<sub>2</sub>D непосредственно и значительно подавляет транскрипцию гена ренина (VDR)-опосредованным механизмом [47].

Роль, которую играют различные компоненты РААС в развитии осложнений COVID-19, и регуляторная связь между витамином D и этими элементами подчеркивают важность данного механизма.

## Клинический случай 1

Пациентка А., 49 лет, бухгалтер, обратилась на прием к терапевту с жалобами на повышение температуры тела до 37,5°C, кашель, боль в горле, заложенность носа, головные боли, нарушение сна, головокружения, нерегулярные обильные менструации, снижение работоспособности, невозможность управлять эмоциями.

Из анамнеза известно, что в марте 2022 г. в анализах крови обнаружены изменения: снижение концентрации ферритина до 8,4 мкг/л (референсные значения 10,0–120,0 мкг/л), уровня гемоглобина – до 106 г/л, уровня витамина D [25(OH)D<sub>3</sub>] – до 10 нг/мл (оптимальная концентрация выше 30 нг/мл). Консультирована гинекологом, выполнены анализы для оценки гормонального статуса, гистероскопия, выставлен диагноз: нарушения менопаузы и другие нарушения в околоменопаузном периоде. Нарушения менструального цикла. Железодефицитная анемия (ЖДА). Дефицит витамина D. В течение 3 мес проводилось лечение только ЖДА – Сорбифер Дурулес 100 мг 1 драже 2 раза в день. В июне 2022 г. концентрация ферритина увеличилась до 10,1 нг/мл. Показатель гемоглобина – 117 г/л. Пациентка отметила улучшение состояния, но сохранялись головокружение, быстрая утомляемость, нарушение сна. В течение последних 3 дней ухудшение самочувствия – повышение температуры тела до 37,5°C, кашель, боль в горле, заложенность носа.

При осмотре состояние удовлетворительное. Температура тела 37,1°C. Сознание ясное, острой очаговой и менингеальной симптоматики не выявлено, большая эмоционально лабильна, но контактна, адекватна, в месте, времени и собственной личности ориентирована. Отеков нет. Носовое дыхание затруднено, проекция придаточных пазух безболезненна. Гиперемия слизистой зева, прочие видимые слизистые оболочки и кожа обычной окраски и влажности. Лимфатические узлы пальпаторно не увеличены, обычной консистенции. Характеристики легких и сердца перкуторно без изменений, аускультативно дыхание везикулярное, проводится равномерно, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумы не опре-

деляются. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка перкуторно не увеличены, не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный. Стул и мочеиспускание без особенностей.

Диагноз: ОРВИ. Рекомендовано обильное питье, полоскание горла настоем ромашки, капли назальные 3 раза в день, добавлены курс лечения витамином D 50 000 МЕ (100 капель в день) в течение 8 нед, поддерживающая терапия препаратом железа Сорбифер Дурулес 100 мг (1 драже 1 раз в день). При повторном визите пациентка отметила значительное улучшение общего состояния здоровья. При анализе лабораторных показателей сывороточный уровень ферритина поднялся до нормальных цифр – 44,5 мкг/л, уровень 25(OH)D<sub>3</sub> – 38 нг/мл. Рекомендована поддерживающая дозировка лекарственного препарата 500 МЕ (1 капля в сутки), длительно.

## Клинический случай 2

Больная С., 30 лет, администратор-регистратор медицинской клиники, обратилась 02.11.2021 на прием к терапевту по месту работы с жалобами на учащающиеся эпизоды головной боли, выпадение волос, утомляемость со снижением работоспособности, общую слабость, частые простуды. Указанные явления отмечала в течение года до первичного визита на фоне нерегулярного питания. При детальном расспросе сообщила, что «держит диету для похудения» без назначения врача. В трудовом анамнезе за предшествующие 12 мес на листе нетрудоспособности по 7–10 дней в декабре 2020 г., марте, июне, сентябре, октябре (в мае 14 дней по поводу COVID-19) 2021 г. с диагнозом ОРВИ.

Объективно состояние сочтено удовлетворительным. Сознание ясное, очаговой, менингеальной симптоматики и признаков патологии черепных нервов не выявлено. Кожа и видимые слизистые обычной окраски и влажности, тургор несколько снижен. Лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Признаков дисфункции опорно-двигательного аппарата не отмечено. Визуально и перкуторно характеристики органов грудной клетки не изменены. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритм правильный, шумы не выслушиваются. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка физикально

не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный. Стул и мочеиспускание без особенностей.

Проведено обследование 03.11.2021: клинический анализ крови без патологии (анемии и признаков воспаления не отмечено), высокочувствительный С-реактивный белок, ферритин также в пределах референсных значений, но выявлен выраженный дефицит 25(OH)D – 9,5 нг/мл. В связи с этим проведена беседа о необходимости полноценного питания без необоснованных ограничений, начата заместительная терапия холекальциферолом 50 000 МЕ в неделю 8 нед, с переходом на поддерживающий режим 2000 МЕ ежедневно.

На фоне лечения отмечает постепенное стихание всех жалоб, случаев заболевания и нетрудоспособности по ОРВИ и COVID-19 (до настоящего времени включительно) не зафиксировано.

## Заключение

Исследования, проводившиеся на протяжении последних десятилетий, показали многочисленные механизмы влияния витамина D на развитие различных заболеваний, в том числе ОРВИ. Оказалось, многие клетки, в том числе врожденной и адаптивной иммунной системы, продуцируют ферменты, метаболизирующие витамин D и/или рецепторы к нему, обеспечивая преобразование 25(OH)D в 1,25(OH)<sub>2</sub>D и местную регуляцию иммунного ответа. Предполагают, что этот процесс необходим для нормальной иммунной функции, поэтому недостаточный уровень витамина D может привести к дисрегуляции иммунных реакций. Большинство имеющихся на сегодняшний день данных свидетельствует о том, что поддержание оптимального уровня витамина D важно для обеспечения адекватного иммунного ответа, а низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови ассоциируется с множеством заболеваний, связанных с иммунитетом, включая аутоиммунные и инфекционные. Наши наблюдения свидетельствуют о сложном взаимодействии витамина D и ОРВИ в организме. Необходимы дальнейшие исследования по оптимизации диагностики и лечения данных состояний.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 1129–40.
- Heaney RP. Vitamin D-baseline status and effective dose. *N Engl J Med* 2008; 367: 77–8.
- Ingham TR, Jones B, Camargo CA et al. Association of vitamin D deficiency with severity of acute respiratory infection: A case-control study in New Zealand children. *Eur Respir J* 2014; 44: 439.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726–76.
- Wang C, Horby PW, Hayden FG et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; 395: 470–3.
- Song Z, Xu Y, Bao L et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses* 2019; 11: 59.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
- Hewison M, Gacad MA, Lemire J et al. Vitamin D as a cytokine and hematopoietic factor. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2: 217–27.
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D – Effects on skeletal and extraskelletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013; 5: 111–48.
- Wang TJ, Zhang F, Richards JB et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: A genome-wide association study. *Lancet* 2010; 376: 180–8.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *JCEM* 2011; 96: 53–8.
- Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol* 2012; 76: 315–25.
- Chen G, Wu D, Guo W et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130 (5): 2620–9.
- Pan Y, Zhang D, Yang P et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 411–2.
- Liu PT, Stenger S, Li H et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770–3.

16. Zou L, Ruan F, Huang M et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020; 382: 1177–9.
17. White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord* 2012; 13: 21–9.
18. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13.
19. Edfeldt K, Liu PT, Chun R et al. T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 22593–8.
20. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med* 2009; 7: 28.
21. Gorbalenya AE, Snijder EJ, Ziebuhr J. Virus-encoded proteinases and proteolytic processing in the Nidovirales. *J Gen Virol* 2000; 81: 853–79.
22. Báez-Santos YM, St John SE, Mesecar AD. The SARS-coronavirus papain-like protease: Structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antiviral Res* 2015; 115: 21–38.
23. Müller K, Diamant M, Bendtzen K. Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Immunol Lett* 1991; 28: 115–20.
24. Rigby WF, Waugh MG. Decreased accessory cell function and costimulatory activity by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-treated monocytes. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 110–19.
25. Deming D, Sheahan T, Heise M et al. Vaccine Efficacy in Senescent Mice Challenged with Recombinant SARS-CoV Bearing Epidemic and Zoonotic Spike Variants. *PLoS Med* 2006; 3: e525.
26. Yasui F, Kai C, Kitabatake M et al. Prior Immunization with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Associated Coronavirus (SARS-CoV) Nucleocapsid Protein Causes Severe Pneumonia in Mice Infected with SARS-CoV. *J Immunol* 2008; 181: 6337–48.
27. Li XY, Du B, Wang YS et al. The keypoints in treatment of the critical coronavirus disease 2019 patient(2). *Chin J Tuberc Respir Dis* 2020; 43: 277–81.
28. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017; 9 (396): eaal3653.
29. Chu C, Cheng V, Hung I et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59: 252–6.
30. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 722–7.
31. Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol* 1985; 134: 3032–5.
32. Cantorna MT. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. *Proc Nutr Soc* 2011; 69: 286–9.
33. Lemire JM, Adams JS, Sakai R et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1984; 74 (2): 657–61.
34. Pilz S, Zittermann A, Trummer C et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect* 2019; 8 (2): R27–R43.
35. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev* 2019; 40: 1109–51.
36. Hamming I, Cooper ME, Haagmans BL et al. The emerging role of ACE2 in physiology and disease. *J Pathol* 2007; 212 (1): 1–11.
37. Zhou P, Yang X, Lou Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270–3.
38. Lambert DW, Yarski M, Warner FJ et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  convertase (AD-AM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem* 2005; 280 (34): 30113–9.
39. Zhang H, Penninger JM, Li Y et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020; 46: 586–90.
40. Millán-O-nate J, Rodríguez-Morales AJ, Camacho-Moreno G et al. A new emerging zoonotic virus of concern: the 2019 novel Coronavirus (COVID-19). *Infect* 2020; 24: 187.
41. Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 646–50.
42. Imai Y, Kuba K, Rao S et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005; 436: 112–6.
43. Kuba K, Imai Y, Rao S et al. Lessons from SARS: control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2. *J Mol Med* 2006; 84: 814–20.
44. Venkatram S, Chilimuri S, Adrish M et al. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. *Crit Care* 2011; 15: R292.
45. Xu J, Yang J, Chen J et al. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep* 2017; 16: 7432–8.
46. Ishii K, Takeuchi H, Fukunaga K et al. Attenuation of lipopolysaccharide-induced acute lung injury after (pro)renin receptor blockade. *Exp Lung Res* 2015; 41: 199–207.
47. Li YC, Qiao G, Uskokovic M et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89–90 (1–5): 387–92.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Каландаров Икром Абдукодирович** – студент 4-го курса лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».  
E-mail: ikromkalandarov@mail.ru

**Ikrom A. Kalandarov** – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ikromkalandarov@mail.ru

**Слущкая Екатерина Александровна** – студентка 4-го курса лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».  
E-mail: kate.slutskaya@gmail.com

**Ekaterina A. Slutskaya** – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kate.slutskaya@gmail.com

**Широкина Анастасия Сергеевна** – студентка 6-го курса лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».  
E-mail: nastyash572@gmail.com

**Anastasia S. Shirokina** – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: nastyash572@gmail.com

**Баходурова Хушнуда Азизовна** – студентка 6-го курса лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».  
E-mail: xbaxodurova@mail.ru

**Khushnuda A. Bakhodurova** – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: xbaxodurova@mail.ru

**Громова Маргарита Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: margarita-gromov@mail.ru

**Margarita A. Gromova** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: margarita-gromov@mail.ru

**Копелев Александр Александрович** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: akopelev@mail.ru

**Alexander A. Kopelev** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: akopelev@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.08.2022