

ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН

IMPACT OF COVID-19 ON PHOSPHORUS AND CALCIUM METABOLISM

N. Shadchneva
E. Blagovestnaya
E. Sereda
D. Enzel

Summary. Disease has accompanied humanity for millions of years. Epidemics and pandemics have always existed, they have always claimed thousands and millions of lives. With some of them, mankind has learned to cope, the fight against some has remained an unattainable goal. Even with our advances in medicine, science and technology, we continue to encounter new pathogens that pose a threat to human life, global economic security and public health. Mankind has faced such a problem again in our time. At the end of 2019, a novel coronavirus, designated SARS-CoV-2, emerged in Wuhan, China, causing a new pandemic to emerge. At a young age, SARS-CoV-2 is either asymptomatic or accompanied by typical symptoms of SARS — runny nose, fever. In addition, infection with a new virus may manifest as complete or partial anosmia. In more severe cases, as a result of the activation of pro-inflammatory cytokines and the formation of a cytokine storm, life-threatening conditions develop, such as respiratory distress syndrome and multiple organ damage requiring constant respiratory support.

Keywords: SARS-CoV-2, angiotensin converting enzyme receptor 2 (ACE2), chondrolysis, parathyroid hormone (PTH), mononuclear cells, osteoporosis.

Механизм влияния вируса на опорно-двигательный аппарат и на организм в целом

SARS-CoV-2 относится к семейству коронавирусов, одноцепочечных РНК-вирусов. SARS-CoV-2 попадают в клетки через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) с использованием сериновой протеазы TMPRSS2 (трансмембранная протеаза, серин 2). После связывания с рецептором происходит протеолитическое расщепление вирусного белка S с помощью TMPRSS2, освобождается пептид, который позволяет соединять вирусные и человеческие мембраны, при этом вирусная РНК проникает в цитоплазму. Как только вирусная РНК получает доступ к цитоплазме, происходит трансляция вирусных белков и репликация ви-

Шадчнева Наталья Александровна

к.м.н., доцент, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь

Благовестная Екатерина Игоревна

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь

katy_katy1718@mail.ru

Середа Елизавета Владимировна

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь

liza.sereda.98@mail.ru

Энзель Дарья Анатольевна

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь

darya.enzel@yandex.ru

Аннотация. Болезни сопровождали человечество на протяжении миллионов лет. Эпидемии и пандемии существовали всегда, всегда уносили тысячи и миллионы жизни людей. С некоторыми из них человечество научилось справляться, борьба с некоторыми так и остались недостижимой целью. Даже несмотря на наши достижения в области медицины, науки и техники, мы продолжаем сталкиваться с новыми патогенами, которые представляют угрозу для жизни людей, глобальной экономической безопасности и системы здравоохранения. С такой проблемой человечеству снова пришлось столкнуться в наше время. В конце 2019 года новый коронавирус, обозначенный как SARS-CoV-2, появился в городе Ухань, Китай, и вызвал вспышку новой пандемии. В молодом возрасте SARS-CoV-2 протекает либо бессимптомно, либо сопровождается типичными симптомами ОРВИ — насморк, повышение температуры. Помимо этого, заражение новым вирусом может проявляться полной или частичной anosmией. В более тяжелых случаях в результате активации провоспалительных цитокинов и формировании цитокинового шторма развиваются жизнеугрожающие состояния по типу респираторного дистресс — синдрома и полиорганного поражения, требующего постоянной респираторной поддержки.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), хондролитиз, парагормон (ПТГ), мононуклеарные клетки, остеопороз.

русной РНК, что в конечном итоге приводит к сборке вирионов, которые высвобождаются из инфицированных клеток путем экзоцитоза. Некоторые белки, кодируемые вирусной РНК, могут взаимодействовать с различными клеточными белками человека, нарушая их функцию. Среди белков организма человека, которые будут повреждаться SARS-CoV-2, есть те, которые участвуют во внутриклеточном транспорте везикул, передаче сигналов воспаления, ядерном транспорте, поддержании стабильности цитоскелета и митохондриальном дыхании. Таким образом, вирусная инфекция клеток может привести к выработке большего количества новых вирусов и может значительно нарушить основные клеточные функции и привести к возможному апоптозу клетки. Затем эти апоптотические клетки могут привести к дис-

функции на тканевом уровне, а также могут усиливать местное воспаление. [1,2,3]

Исследования, проведенные у пациентов переболевших COVID-19, показали значительные негативные последствия заболевания для опорно-двигательной системы.

Негативное действие SARS-CoV-2 обусловлено прямым (развивается после контакта вируса с клетками, имеющими рецепторы) и опосредованным действием (влияние на организм системного воспаления) на человека.

Во время начальной респираторной инфекции SARS-CoV-2 преимущественно поражает пневмоциты II типа, которые выстилают респираторный эпителий и экспрессируют ACE2 и TMPRSS2. Помимо них в эпителии дыхательных путей небольшая часть В-клеток, тучных клеток, макрофагов, альвеолярных клеток 1-го и 2-го типов и Т-клеток также экспрессируют ACE2 и TMPRSS2. В скелетной мышечной ткани человека множество типов клеток экспрессируют TMPRSS2, включая сосудистые клетки, такие как эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки, мышечные стволовые клетки (клетки-сателлиты), макрофаги, иммунные клетки. Однако только гладкомышечные клетки и перициты экспрессируют ACE2. Несколько клеток в синовиальной оболочке экспрессируют ACE2 и TMPRSS2, включая фибробласты, моноциты, В-клетки и Т-клетки. В суставном хряще пролиферативные, гипертрофические и эффекторные хондроциты (которые являются подмножеством хондроцитов, которые, по-видимому, обладают высоким уровнем метаболической активности) экспрессируют ACE2. В мениске небольшая часть предшественников хряща и регуляторных фиброхондроцитов экспрессируют ACE2, при этом TMPRSS2 не обнаружен ACE2 экспрессируется в кортикальной и трабекулярной кости и в структурах кости, обогащенных остеобластами, а TMPRSS2 экспрессируется во всех образцах, обогащенных остеобластами. Согласно предыдущему исследованию, Saemi Obitsu и соавт. обнаружено, что после заражения атипичной пневмонией у пациентов после выздоровления от атипичной пневмонии наблюдалось несколько аномалий скелета, включая снижение плотности костной ткани и остеонекроз. Некоторые из этих результатов могут быть объяснены кратковременным приемом стероидов, но не полностью. Поэтому они обнаружили, что мононуклеарные клетки человека, а именно предшественники остеокластов, могут частично экспрессировать ACE2. Были изучены краткосрочные эффекты SARS-CoV-2 на ткани скелета. Олатундун Д. и др. продемонстрировали, что в течение 2 недель после заражения SARS-CoV-2 резко усиливает остеокластогенез и приводит к потере костной массы. Так реализуется непосредственное негативное влияние вируса на организм. [4,5,6]

Системное воспаление также может играть роль в физиологии костей и суставных тканей у пациентов с COVID-19. Из цитокинов, которые, как известно, индуцируются в результате инфицирования COVID-19, CXCL10, IL-17 и TNF- α играют определенную роль в индуцировании остеокластогенеза и снижении пролиферации и дифференцировки остеобластов, что приводит к общему снижению МПК.

IL-1 β , IL-6 и TNF- α могут приводить к хондролиту, который может привести к артралгиям или прогрессированию остеоартрита у некоторых пациентов. Аналогичным образом, считается, что IL-1 β , IL-17 и TNF- α способствуют воспалению при тендинопатии и могут нарушать нормальную биологическую активность теноцитов, что приводит к нарушению ремоделирования матрикса и потенциальному обострению дегенеративных заболеваний сухожилий.

Эти исследования показали, что SARS-CoV-2 может прямо или косвенно воздействовать на остеокласты и остеобласты, влияя на метаболизм костей и приводя к остеопорозу и т.д. [7,8]

Пожилые пациенты, инфицированные COVID-19, подвергаются высокому риску развития остеопороза

Пожилым возрастом был независимым фактором риска смерти у пациентов с COVID-19. Возраст является одним из наиболее важных прогностических факторов, связанных с летальностью при инфицировании COVID-19. Исследования показали, что тяжесть и клинический исход у пациентов с COVID-19 в значительной степени зависят от возраста пациента. На взрослых старше 65 лет приходится примерно 80% госпитализированных пациентов, а риск смерти в 23 раза выше, чем у взрослых в возрасте до 65 лет. [9,10,11]

При заражении COVID-19 увеличивается выработка провоспалительных цитокинов, и это может привести к потере костной массы и резорбции кости у тяжелобольных пациентов, особенно пожилых пациентов, которые находятся в иммобилизации в течение длительного времени. Иммобилизация также способствует быстрой потере мышечной массы у людей в возрасте 65 лет и старше, а также увеличивает вероятность падений у пожилых людей, вызванных факторами, связанными с COVID-19, а также хроническим воспалением и хрупкостью.

COVID-19 и лечение глюкокортикоидами

Хорошо известно, что глюкокортикоиды полезны при лечении острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), поскольку они уменьшают воспаление и улуч-

шают функционирование легких. Глюкокортикоидная терапия широко используется для лечения пациентов с COVID-19 в большинстве стран мира. Из-за их способности подавлять тяжелое системное воспаление глюкокортикоиды широко используются для лечения пневмонии и профилактики повреждения легких.

Остеопороз и низкая плотность костной ткани могут быть результатом того, что глюкокортикоиды отрицательно влияют на функцию костных клеток и минеральный обмен. Большая часть потери костной массы происходит в течение первых нескольких месяцев после приема глюкокортикоидов, и даже умеренная доза, которую некоторые эксперты считают в пределах физиологической, может увеличить риск переломов.

Вызванный глюкокортикоидами остеопороз является наиболее частой причиной вторичного остеопороза и является третьей по частоте причиной остеопороза после постменопаузального остеопороза и старческого остеопороза. [12,13,14]

Благодаря усилению мер профилактики и контроля, а также увеличению числа вакцинированных людей, COVID-19 эффективно контролируется во многих странах и регионах, но воздействие этой эпидемии на здоровье людей заслуживает дальнейшего внимания, особенно на метаболизм костей, такой как остеопороз. Для пожилых пациентов с COVID-19 с дефицитом витамина D, которые лечатся глюкокортикоидами и подвержены высокому риску остеопороза, нам необходимо проводить скрининг, диагностировать и обеспечить своевременное лечение, чтобы предотвратить переломы.

Во время пандемии использование лекарств от остеопороза безопасно и эффективно и должно продолжаться в обычном режиме. Atmaca et al. обнаружено, что ранее применявшиеся препараты от остеопороза, включая бисфосфонат, деносумаб или терипаратид, не влияли на госпитализации, связанные с COVID-19, госпитализации в отделения интенсивной терапии или смертность. Во время инфекции COVID-19 прием этих препаратов не следует прекращать. Елена Цурди и др. предполагает, что адекватная физическая активность, прием витамина D и соблюдение сбалансированной диеты являются стандартными нефармакологическими подходами к здоровью костей; из-за их пользы для опорно-двигательного аппарата и потенциальной роли в качестве стимуляторов иммунокомпетентности эти стратегии следует поддерживать. [15,16]

Влияние COVID-19 на паращитовидные железы

Паращитовидные железы, расположенные в задней части щитовидной железы на шее, считаются важными регуляторами уровня кальция и фосфора в организме.

Паращитовидная железа реагирует на низкий уровень кальция и выделяет парагормон (ПТГ), который регулирует уровень кальция, воздействуя на кости, почки и кишечник. Низкий уровень кальция в сыворотке, повышенный уровень фосфора в сыворотке и отсутствие или аномально низкий уровень паратиреоидного гормона в сыворотке характеризуют гипопаратиреоз, редкое заболевание с эндокринной недостаточностью. В 75 % случаев гипопаратиреоз вызывается повреждением паращитовидной железы в результате хирургического вмешательства или аутоиммунного заболевания. Инфекция, вызванная коронавирусом 2 типа с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), характеризуется поражением многих органов, включая дисфункцию эндокринных желез. Предыдущие исследования показали, что инфекция SARS-CoV-2 вызывает повреждение эндокринной ткани с помощью различных механизмов, включая прямое повреждение клеток в результате проникновения вируса в железы путем связывания с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 и репликации, васкулит, артериальный и венозный тромбоз, гипоксическое повреждение клеток, иммунный ответ и цитокиновый шторм. На сегодняшний день было проведено небольшое количество исследований по воздействию нового коронавируса, (COVID-19), на паращитовидные железы. Гипопаратиреоз наблюдался у небольшого числа людей в результате инфекции SARS-CoV-2. Некоторые ученые выявили экспрессию ACE-2 в паращитовидных железах в своих иммуногистохимических исследованиях. Также сообщалось об экспрессии ACE-2 в паращитовидных железах путем обнаружения спайкового белка SARS-CoV в ацидофильных клетках паращитовидных желез при вскрытии четырех пациентов с атипичной пневмонией.

Гипокальциемия была идентифицирована как распространенный симптом COVID-19, и, по-видимому, это биохимический признак, который отличает COVID-19 от других острых респираторных дистресс-синдромов. Кроме того, он, по-видимому, является предиктором развития тяжелой инфекции COVID-19. Густина и др. оценили распространенность гипокальциемии у пациентов с COVID-19 и показали, что у 82 % включенных пациентов была гипокальциемия. Позже в другом исследовании было указано, что у 67 % пациентов с тяжелой формой COVID-19 была гипокальциемия. Гипокальциемию, вызванную COVID-19, можно объяснить множеством механизмов. Дефицит витамина D, гипоальбуминемия, увеличение поступления кальция из-за гипоксического повреждения, нарушение всасывания в кишечнике, ингибирование ПТГ из-за повышения уровня провоспалительных цитокинов и гипопаратиреоз, вызванный SARS-CoV-2, являются обсуждаемыми механизмами. Таким образом, гипокальциемия может увеличить частоту госпитализаций, тяжесть и смертность и может служить прогностическим фактором у пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии. [17,18]

Кроме того, исследователи сообщили о небольшом числе случаев первичного гипопаратиреоза, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, и декомпенсации старого первичного гипопаратиреоза во время инфекции COVID-19. В 2020 году Elkattawy и соавторы сообщили о первом случае первичного гипопаратиреоза, вызванного инфекцией SARS-CoV2, у 46-летнего пациента мужского пола без каких-либо признаков в анамнезе, который был госпитализирован с дыхательной недостаточностью и находился в больнице длительное время. В этом случае гиперфосфатемия и низкий уровень ПТГ были обнаружены случайно. Дианатфар и др. описана 44-летняя, ранее здоровая пациентка женского пола, которая была госпитализирована из-за COVID-19, которая затем впала в депрессивное состояние, и у нее был один тонико-клонический приступ примерно через 1 неделю после выписки из больницы. Лабораторные тесты выявили низкий уровень кальция в сыворотке и повышенный уровень фосфора в сыворотке. Кроме того, уровень ПТГ в сыворотке был значительно низким, что позволило установить диагноз первичного гипопаратиреоза. У пациента в настоящем исследовании, как и в других случаях, развились гипокальциемия и гиперфосфатемия с низким уровнем ПТГ в контексте пневмонии COVID-19. Злокачественные новообразования, паранеопластический синдром и аутоиммунные заболевания были исключены. У пациента был положительный ответ на терапию пероральными добавками кальция. Инфекция SARS-CoV-2 вызвала гипопаратиреоз, который не был стойким. [19,20]

Сообщалось также, что заболевание COVID-19 вызывает декомпенсацию ранее хорошо переносимого первичного гипопаратиреоза. Bossoni и соавторы сообщили о случае 72-летней пациентки с тиреоидэктомией в прошлом, у которой была легкая инфекция COVID-19 и острая периоральная парестезия и дизартрия. Лабораторные исследования выявили низкий уровень кальция в сыворотке, повышенный уровень фосфора в сыворотке и низкий уровень ПТГ в сыворотке, что позволяет предположить, что инфекция SARS-CoV-2 вызвала тяжелую гипокальциемию в контексте субклинического послеоперационного гипопаратиреоза. [21,22]

Частота дисфункции паращитовидных желез у пациентов с COVID-19, а также точные основные механизмы, продолжительность и обратимость этого явления остаются неясными. Из-за недостатка данных, связывающих SARS-CoV-2 с паращитовидными железами, исследования коронавируса предыдущего поколения (SARS-Co-V), который вызвал пандемию SARS в 2003 году, могут прояснить эту тему. PHK SARS-Co-V и антигенные материалы были обнаружены в ацидофильных клетках паращитовидной железы в образцах тканей, полученных от пациентов с SARS, которые не выжили. Кроме того, повышенная экспрессия рецепторов ACE2 была обнаружена

в ацидофильных клетках паращитовидных желез. Таким образом, SARS-CoV-2 потенциально может напрямую воздействовать на паращитовидные железы, связываясь с рецепторами ACE2 на ацидофильных клетках. [23,24]

Предыдущие патологические исследования у пациентов, инфицированных SARS-CoV-1 или SARS-CoV-2, выявили целый ряд повреждений эндокринной ткани, включая прямое повреждение клеток в результате проникновения и репликации вируса, васкулит, артериальный и венозный тромбоз, гипоксическое повреждение клеток, иммунный ответ и цитокиновый шторм. Тромбоз чаще встречается у пациентов с COVID-19, особенно в мелких сосудах и внелегочных органах, чем у пациентов с ТОРС. Это патогенетическое действие, специфичное для SARS-CoV-2, может привести к повреждению органов с высокой степенью васкуляризации, таких как эндокринные железы, и, в частности, органов с плотной сосудистой сетью. [25,26]

Следует отметить, что предыдущее исследование продемонстрировало, что хронический респираторный алкалоз повышает резистентность почечных рецепторов ПТГ к ПТГ, что приводит к гипокальциемии и гиперфосфатемии без повышения уровня ПТГ, что указывает на то, что хронический респираторный алкалоз может привести к относительному гипопаратиреозу. Эти данные указывают на дополнительный потенциальный механизм косвенного нарушения функции паращитовидных желез во время заболевания COVID-19, которое характеризуется повышенными усилиями по дыханию и вымыванию углекислого газа, что приводит к респираторному алкалозу. Необходимы дальнейшие исследования для изучения причинной связи между инфекцией SARS-CoV-2 и воздействием на паращитовидные железы. [27,28]

В заключение, инфекция SARS-CoV-2 может привести к поражению многих органов, включая дисфункцию эндокринных желез. В настоящем исследовании было подчеркнута влияние нового коронавируса на паращитовидные железы. Клиницисты должны также учитывать, что, хотя SARS-CoV-2 не представляет известного триггера к паращитовидным железам, он может вызвать декомпенсацию старого первичного гипопаратиреоза, который хорошо переносился до заражения.

Гипопаратиреоз, изменения уровня кальция в сыворотке крови и изменения витамина D являются наиболее важными эндокринологическими эффектами COVID-19 на паращитовидную железу и ее функцию. [29]

Регуляция фосфорно-кальциевого метаболизма в условиях COVID-19

Известно, что витамин D регулирует метаболизм кальция и фосфора. Он не только играет важную роль

в поддержании здоровой минерализации скелета, но также является иммуномодулирующим гормоном. Как рецептор витамина D, так и метаболизирующие ферменты экспрессируются различными типами иммунных клеток, включая лимфоциты, моноциты, макрофаги и дендритные клетки. Экспериментальные исследования показали, что витамин D обладает значительной биологической активностью в отношении врожденного и приобретенного иммунитета. Исследования на животных продемонстрировали, что введение витамина D или его метаболитов приводит к изменениям в возникновении и прогрессировании различных заболеваний. Это подтверждает клинические и эпидемиологические данные, которые связывают витамин D с частотой и тяжестью многих заболеваний, таких как псориаз, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, диабет 1 типа и различные инфекционные заболевания.

Существует две основные формы витамина D: витамин D₂ и витамин D₃. Витамин D₂ синтезируется из эргостерола и содержится в дрожжах, высушенных на солнце и облученных ультрафиолетом грибах и растениях. Витамин D₃ синтезируется эндогенно из 7-дегидрохолестерина в коже и естественным образом содержится в рыбьем жире. После попадания в кровоток витамин D (D представляет собой один или оба витамина D₂ и витамин D₃) метаболизируется витамином D-25-гидроксилазой (CYP2R1) в печени до 25-гидроксивитамина D [25 (ОН) D]. 25 (ОН) D далее метаболизируется ферментом 25-гидроксивитамин D-1 α -гидроксилазой (CYP27B1) до активной формы, 1,25-дигидроксивитамина D [1,25 (ОН) 2 D]. 1,25 (ОН) 2 D выполняет свои физиологические функции в ткани-мишени путем связывания с рецептором витамина D (VDR) в ядре, где он приводит к усилению или подавлению регуляции множества генов. Следует отметить, что основным местом превращения 25 (ОН) D в системно биодоступный 1,25 (ОН) 2 D являются почки. CYP27B1 также экспрессируется многими другими тканями, включая активированные макрофаги, паращитовидные железы, микроглию, молочную железу, толстую кишку и кератиноциты, где вырабатывается 1,25(ОН) D и выполняет свои аутокринные и паракринные функции.

Исторические свидетельства, связывающие витамин D с врожденным иммунитетом, были получены из сообщений середины 1800-х и начала 1900-х годов, предшествовавших эре антибиотиков, о том, что для лечения туберкулеза (ТБ) использовались рыбий жир, богатый витамином D₃, и воздействие солнечного света. Позже последующие исследования выявили объяснение терапевтического действия рыбьего жира и солнечного света. В присутствии инфекции активированные макрофаги и моноциты, индуцируемые сигнализацией toll-подобных рецепторов и воздействием воспалительных цитокинов, таких как интерферон- γ (IFN- γ), сильно

экспрессируют CYP27B1, который превращает 25 (ОН) D в 1,25 (ОН) 2 D. Затем 1,25 (ОН) 2 D усиливает антимикробную активность макрофагов и моноцитов аутокринным образом посредством передачи сигналов VDR-RXR, что, в свою очередь, стимулирует выработку эндогенного антимикробного кателицидина LL-37. Кателицидин действует против вторгающихся бактерий и грибов, стабилизируя микробные мембраны. Он также проявляет прямую противовирусную активность против многих респираторных вирусов, разрушая вирусные оболочки и изменяя жизнеспособность клеток-мишеней хозяина. Этот процесс особенно эффективен при гранулематозном воспалении, таком как туберкулез, грибковые инфекции, саркоидоз и некоторые лимфомы. Выработка макрофагами 1,25(ОН)2Витамин D не только регулирует выработку кателицидина LL-37, но и продуцирует его, чтобы он мог выходить из клетки и влиять на функцию близлежащих лимфоцитов. Однако непреднамеренным следствием этой паракринной функции является то, что макрофаги вырабатывают избыточное количество 1,25 (ОН) 2 D, которое поступает в кровоток и нерегулируемым образом стимулирует всасывание кальция в кишечнике и мобилизацию кальция в костях, что приводит к гиперкальциурии и гиперкальциемии. Это более вероятно, когда циркулирующие уровни 25 (ОН) D превышают 30 нг / мл (75 нмоль / л), что объясняет, почему у пациентов с гранулематозными заболеваниями, включая саркоидоз, летом развивается гиперкальциемия. [30,31,32]

В ряде исследований сообщалось о независимых ассоциациях между низкой концентрацией 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови и восприимчивостью к острым инфекциям дыхательных путей. В систематическом обзоре и мета-анализе 25 рандомизированных контролируемых исследований Martineau и др. описано, что витамин D защищает от острой инфекции дыхательных путей в целом. В обзоре литературы, касающемся возможной роли витамина D в профилактике заражения вирусом гриппа, Грубер-Бзура заметил, что данные вызывают споры и сомнения.

Кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D₃) оказывает выраженное воздействие на ось ACE2 / Ang (1-7) / MasR с усиленной экспрессией ACE2. ACE-2 является рецептором клетки-хозяина, ответственным за опосредование заражения SARS-CoV-2. Исходя из этого, данный факт может свидетельствовать о более высоком риске заражения. Однако до настоящего времени он не был доказан, и предыдущие исследования выявили связь между более высокими уровнями ACE2 и лучшими прогнозами при коронавирусной болезни. Было показано, что ACE2 защищает легкие от острого повреждения легких.

Мы предполагаем, что витамин D может играть защитную роль при COVID-19.

Патология COVID-19 включает в себя сложное взаимодействие между SARS-CoV2 и иммунной системой организма. Кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D3) оказывает выраженное воздействие на ось ACE2 / Ang (1-7) / MasR с усиленной экспрессией ACE2. ACE2 является рецептором клетки-хозяина, ответственным за опосредование заражения SARS-CoV-2. С этой точки зрения может быть очевидно, что риск заражения может быть выше. Однако витамин D играет несколько ролей в иммунной системе, которые могут модулировать реакцию организма на инфекцию. Abu-Amer и др. описали, что дефицит витамина D ухудшает способность макрофагов созревать, продуцировать специфичные для макрофагов поверхностные антигены, продуцировать лизосомальный фермент кислую фосфатазу и секретировать H₂O₂, функцию, неотъемлемую от их антимикробной функции. Это может частично объяснить, почему Martineau и др. наблюдали, что витамин D был защитным в случаях гиповитаминоза. Решающее значение во врожденном иммунном ответе имеют toll-подобные рецепторы, которые распознают молекулы, связанные с патогенами,

и при активации высвобождают цитокины и индуцируют активные формы кислорода и антимикробные пептиды, кателицины и дефензины. Некоторые из toll-подобных рецепторов влияют или подвергаются влиянию индукции рецептора витамина D. [33,34,35]

Помимо вирулентности вируса, COVID-19 вызывается высвобождением провоспалительных цитокинов. Было обнаружено, что витамин D модулирует реакцию макрофагов, предотвращая выделение ими слишком большого количества воспалительных цитокинов и хемокинов.

Учитывая, что витамин D важен для иммунной функции и, как было показано, модулирует воспалительные реакции организма на инфекцию, вполне вероятно, что витамин D может играть защитную роль в профилактике и лечении COVID-19. Факторы риска или медицинские состояния, связанные с дефицитом витамина D, такие как пожилой возраст, ожирение, сопутствующие сосудистые заболевания и рак, также связаны с повышенным риском исходов COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

- Priehl B., Treiber G., Pieber T.R., Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013;5:2502–2521.
- Adams J.S., Rafison B., Witzel S., Reyes R.E., Shieh A., Chun R., Zavala K., Hewison M., Liu P.T. Regulation of the extrarenal CYP27B1-hydroxylase. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014;144:22–27.
- Lee KA, Ma W, Sikavi DR, Drew DA, Nguyen LH, Bowyer RCE, Cardoso MJ, Fall T, Freidin MB, Gomez Met al.. Cancer and risk of COVID-19 through a general community survey. *Oncologist*. 2021;26 (1):e182–e185.
- Manson JE, Bassuk SS. Commentary. Eliminating vitamin D deficiency during the COVID-19 pandemic: a call to action. *Metabolism*. 2020;112:154322.
- Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*. 2011;59(6):881-6
- Helming L, Böse J, Ehrchen J, et al. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood*. 2005;106:4351–4358.
- Martineau Adrian R, Jolliffe David A, Richard HL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583.
- Abu-Amer Y, Bar-Shavit Z. Impaired bone marrow-derived macrophage differentiation in vitamin D deficiency. *Cell Immunol*. 1993;151:356–368.
- Cui C, Xu P, Li G, et al. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: role of renin-angiotensin system. *Redox Biol*. 2019;26:101295.
- Kuka K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6:271–276.
- Cui C, Xu P, Li G, et al. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: role of renin-angiotensin system. *Redox Biol*. 2019;26:101295
- Gruber-Bzura BM. Vitamin D and influenza-prevention or therapy? *Int J Mol Sci*. 2018;19:2419.
- Martineau Adrian R, Jolliffe David A, Richard HL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583.
- Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. 2006;356:1129–1140.
- Charoenngam N., Shirvani A., Holick M.F. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J. Clin. Orthop. Trauma*. 2019;10:1082–1093.
- Papapoulos S.E., Clemens T.L., Fraher L.J., Lewin I.G., Sandler L.M., O’Riordan J.L. 1, 25-dihydroxycholecalciferol in the pathogenesis of the hypercalcaemia of sarcoidosis. *Lancet*. 1979;1:627–630.
- Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M., Endocrine S. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011;96:1911–1930.
- Karagiannidis C., Mostert C., Hentschker C. et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study // *Lancet Respir. Med.* — 2020. — Vol. 8. — N. 9. — P. 853–862. doi
- О.Н. Зубань, М.Н. Решетников, А.В. Устинов ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» COVID-19 У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. ТУБЕРКУЛЕЗ И СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- Лебедева И.Б., Осинцева И.Ю., Бондаренко Т.Е., Пьянзова Т.В., Брусина Е.Б. COVID-19 в популяции больных туберкулезом: эпидемиологическая и клиническая характеристика. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(3):71-84. <https://doi.org/10.23946/2500-07>

21. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Yablonsky PK, ed. Phthisiology: National Clinical Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (In Russ).]
22. Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Малкова А.М., Довгалик И.Ф., Кудлай Д.А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей. Вопросы современной педиатрии. 2020;19(2)
23. Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. MedRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.04.28.20079582
24. Екатеринчева О.Л., Малкова А.М., Карев В.Е., Кудрявцев И.В., Зинченко Ю.С., Потепун Т.Б., Кудлай Д.А., Старшинова А.А. Особенности диагностики туберкулеза на фоне COVID-19. Журнал инфектологии. 2021;13(1):117-123. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13>
25. Л.И. Русакова, Д.А. Кучерявая, С.А. Стерликов Оценка влияния пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи в Российской Федерации. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021 г.
26. World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report—51. World Health Organization, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsnj1ba62e57_10
27. Лодягин АН, Батоцыренов БВ, Шикалова ИА, Вознюк ИА. Ацидоз и токсический гемолиз — цели патогенетического лечения полиорганной патологии при COVID-19. вестник восстановительной медицины. 2020; 97 (3): 25-30. doi:10.38025/2078-1962-2020-97-3-25-30
28. Dhar Chowdhury S, Oommen AM. Epidemiology of COVID-19. Journal of Digestive Endoscopy. 2020;11(1):3-7. doi:10.1055/s-0040-1712187
29. Chow EJ. The Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults With SARS-CoV-2 Infection—Another Piece of an Expanding Puzzle. JAMA Netw Open. 2021;4(5):e2110344. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.10344
30. Parums DV. Editorial: Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A) and the Spectrum of COVID-19. Med Sci Monit. 2021;27:e935005. doi: 10.12659/MSM.935005.
31. Legrand M, Bell S, Forni L et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. Nat Rev Nephrol. 2021;17:751–764. doi:10.1038/s41581-021-00452-0.
32. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475-81. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
33. Sharma P, Ng JH, Bijol V, Jhaveri KD, Wanchoo R. Pathology of COVID-19-associated acute kidney injury. Clin Kidney J. 2021;14(1):30-39. doi:10.1093/ckj/sfab003.
34. Benedetti C, Waldman M, Zaza G, Riella LV, Cravedi P. COVID-19 and the Kidneys: An Update. Front Med (Lausanne). 2020;7:423. doi:10.3389/fmed.2020.00423.
35. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet. 2020;395(10239):1763-1770. doi:10.1016/S0140-6736(20)31189-2.

© Шадчнева Наталья Александровна; Благовестная Екатерина Игоревна (katy_katy1718@mail.ru);
Середа Елизавета Владимировна (liza.sereda.98@mail.ru); Энзель Дарья Анатольевна (darya.enzel@yandex.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»