

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ВИТАМИНА D В ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ COVID-19

Абстракт статьи «Covid-19 and Vitamin D Levels»

G. Davies, J. Byers, A.R. Garami

В статье представлены данные, свидетельствующие о том, что дотация витамина D может быть эффективна в профилактике инфекции, вызванных Covid-19 и играть ключевую роль в профилактике Covid-19 у пациентов, в качестве дополнения к основным схемам лечебных мероприятий, особенно на ранней и бессимптомной стадии.

Полная информация: bit.ly/VitDCovid19Info

РЕЗЮМЕ: Дефицит витамина D характерен для осенне-зимнего периода (Октябрь - Март) в северных широтах выше 20 градусов северной широты (Апрель - Сентябрь) и в южных широтах на 20 градусов ниже экватора. (Mithal et al. 2009, Isaia et al. 2003, Garland and Garland 2006, Giustina et al. 2019).

Активность коронавирусов и вирусов гриппа имеет выраженную сезонную направленность, регистрируется в осенне-зимний период (Gaunt et al. 2010). Тяжелые вспышки Covid-19 произошли выше 20° северной широты в зимнее время, в то время как вспышки в южном полушарии (летний сезон) были умеренными, причем летальные случаи в южном полушарии были ниже, чем в северном. Таким образом, число тяжелых и смертельных случаев коррелирует с географической широтой (по материалам на 23 марта 2020 года. см. рисунок 1).

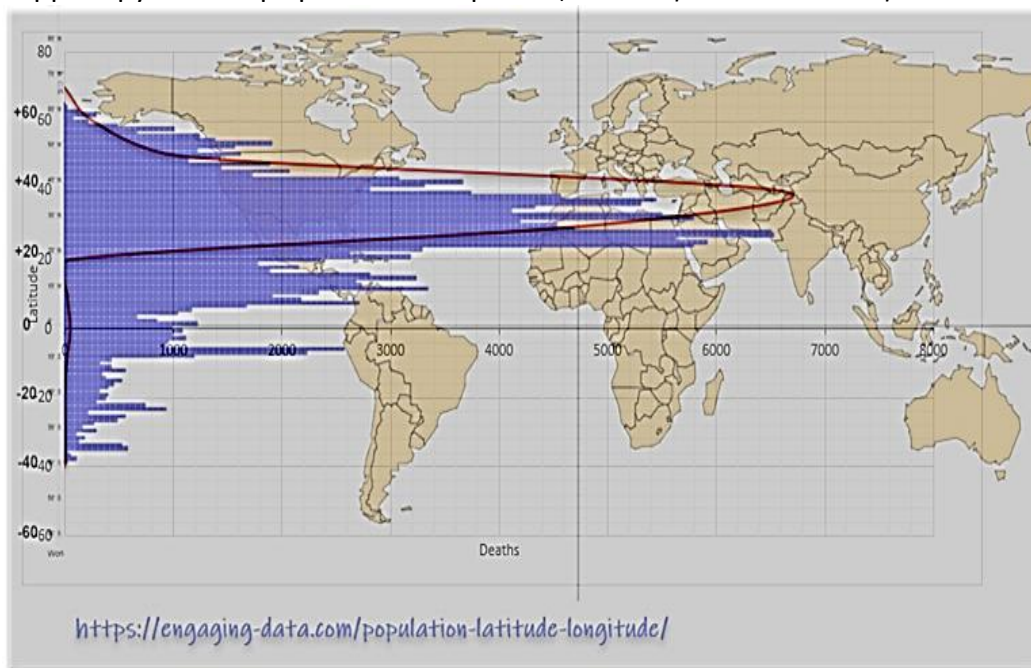


Рисунок 1. Число смертей от Covid-19 и численность населения в зависимости от широты. Сильные вспышки по состоянию на 23 марта 2020 года произошли севернее 20° широты.

Максимальная активность Covid-19 зарегистрирована в Северном полушарии в Италии, где установлен один из самых высоких в Европе дефицит витамина D (Watkins, John. 2020). Япония отличается от других стран Северного полушария более низкой, по количеству заболевших, вспышкой Covid-19. Известно, что Япония имеет низкий уровень дефицита

витамина D благодаря диете с высоким содержанием рыбы и морепродуктов (*Mithal A. D., A. Wahl, J-P Bonjour, P. Burckhardt, B. Dawson-Hughes, J. A. Eisman, et al. 2009*). [Примечание: другие факторы, несомненно, также действуют в странах, обсуждаемых в статье, но культура и поведение влияют на скорость распространения Covid-19, а не на уровень смертности и тяжесть заболевания].

Ранее показано, что вирус SARS-Cov-2 проникает в клетки через рецептор фермента ACE2 (*Hoffmann, M., Hannah Kleine-Weber, Nadine K., Marcel M., C. Drosten, S. Pöhlmann. 2019*). Репликация коронавируса подавляет рецептор ACE2 (*Dijkman et al. 2012*), нарушая механизмы регуляции ренин-ангиотензиновой системы приводя к цитокиновому шторму с преобладанием провоспалительных цитокинов (*Chen et al. 2010, Ji., et al. 2020*), вызывая в организме человека острый респираторный дистресс-синдром. Хронический дефицит витамина D вызывает фиброз легких через активацию ренин-ангиотензиновой системы. Витамин D нормализует работу ренин-ангиотензиновой системы (*Kong, Juan, Xiangdong Zhu, Yongyan Shi, Tianjing Liu, Yunzi Chen, Ishir Bhan, Qun Zhao, Ravi Thadhani, and Yan Chun Li. 2013*) и уменьшает повреждение эпителия легочной ткани (*Ji Xiaoyang, Chunming Zhang, Yubo Zhai, Zhonghai Zhang, Yiqing Xue, Chunli Zhang, Guangming Tan, and Gang Niu. 2020*). Показано, что включение в рацион витамина D улучшает показатели иммунного статуса, уменьшает степень выраженности процессов воспаления (*Jiménez Sousa et al. 2018*) и риск возникновения острой инфекции дыхательных путей (*M.Adrian R., David A. Jolliffe, Richard L. Hooper, Lauren Greenberg, John F. Aloia, Peter 2017*).

Дефицит витамина D тесно связан с возникновением острого респираторного дистресс-синдрома (*Dancer et a.l. 2015*) и высокими показателями смертности от данной патологии (*E. K. Bajwa, I. Bhan , S. Quraishi , M. Matthay., B. T. Thompson, 2016*), с высокой частотой сопутствующих Covid -19 заболеваний, приводящих к смертельным исходам. Показано, что пероральный прием витамина D уменьшает частоту смертности у пациентов с патологией дыхательных путей и недостаточностью витамина D (*Ch. Kenneth B., 2016.*)

Итоговое заключение

Витамин D – это стероидный прогормон, который естественным образом вырабатывается в коже под воздействием ультрафиолета, при недостаточности витамина D формируется ряд патологических состояний, ухудшающих прогноз у пациентов с вирусными заболеваниями дыхательных путей. Считается безопасным принимать перорально холекальциферол (D3) в максимальной физиологической дозе, рекомендованной NICE («Программа профилактики дефицита витамина D у взрослых - NICE».

2018 <https://bnf.nice.org.uk/drug/colecalciferol.html>), («Витамин D и здоровье - SACN» 2016).

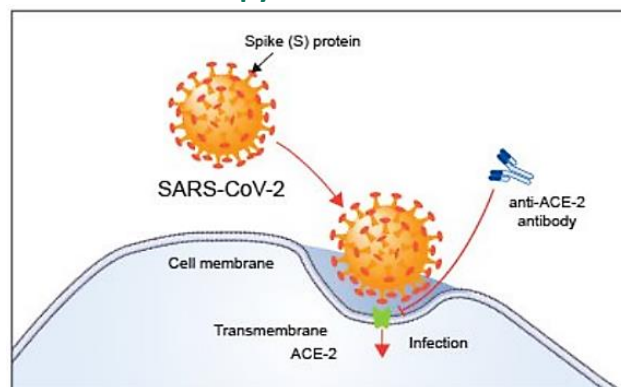
Рекомендации Специалистам:

1. Необходимо контролировать уровень 25-гидрокси-витамин D в сыворотке крови у пациентов с Covid-19 (особенно у пациентов из групп риска)
2. Необходимо добавлять холекальциферол (D3) ко всем протоколам профилактики пациентов из групп риска
3. Рекомендуются стремиться к поддержанию уровня витамина D не ниже 30 нг /мл - /75 нмоль /л

Витамин D

- Витамин D является стероидным гормоном, синтезируется в коже во время воздействия UVB излучения в летние месяцы.
- В зимние месяцы большинство людей испытывают дефицит витамина D.
- Рацион питания большинства людей не содержит достаточное количество витамина D. Диета с высоким содержанием рыбы в Японии является исключением.
- Дефицит витамина D играет решающую роль при остром респираторном дистресс-синдроме, а также в развитии сопутствующих Covid-19 заболеваний, приводящих к смертельным исходам.
- Дефицит витамина D увеличивается с возрастом.

Вирус SARS-Cov-2



- Вирус проникает через рецептор ACE2 в эпителиальных клетках. Репликация вируса подавляет действие фермента ACE2 ренин-ангиотензиновой системы.
- Высокая смертность связана с неадекватно сильной реакцией иммунной системы, цитокиновым штормом, ведущим к острому респираторному дистресс-синдрому и фиброзу легких.
- Витамин D восстанавливает баланс факторов ренин-ангиотензиновой системы, снижая экспрессию ренина.
- Передача сигналов рецептором витамина D (VDR) предотвращает повреждение легких, блокируя Ang-2-Tie-2-MLC -киназный каскад ренин-ангиотензиновой системы, подавляет синтез провоспалительных цитокинов, усиливает активность интерлейкина 10 и лиганда рецептора запрограммированной клеточной гибели (PD-L1)
- Витамин D усиливает экспрессию антимикробного пептида кателицидина (LL-37), снижая риск вторичной бактериальной инфекции при Covid-19

Примечания:

¹ VDR рецептор - рецептор к кальцитриолу (витамину D, VDR) связывает витамин D3 (кальцитриол) и регулирует активность генов минерального обмена и секрецию парашитовидного гормона, контролируя, таким образом, гомеостаз кальция и фосфора.

² Интерлейкин 10 противовоспалительный цитокин, обладает множественными плейотропными воздействиями, участвует в регуляции воспаления, снижает экспрессию цитокинов Th 1 профиля, увеличивает пролиферацию В-клеток, усиливает процессы антителообразования

³ Рецептор ACE2 мембранный белок, катализирующий превращение ангиотензина I в ангиотензин 1-9 и ангиотензина II в ангиотензин. Имеет сродство к S-гликопротеинам вирусов SARS-CoV и SARS-CoV-2, являясь точкой проникновения вируса в клетку. Вирус SARS-CoV-2, подавляя ACE2, приводит к токсическому избыточному накоплению ангиотензина II и брадикинина, что вызывает острый респираторный дистресс-синдром, отёк лёгких и миокардит.

⁴ Кателицидин – белок, многофункциональный фактор иммунитета. Доказана его регуляторная и иммуномодуляторная роль. Кателицидин широко представлен в разных клетках и тканях. Активный кателицидин человека LL-37 уничтожает микробы, используя различные иммунные механизмы. Экспрессия гена кателицидина человека (CAMP) прямо зависит от рецептора витамина D.

Библиография

1. Chen, I-Yin, Shin C. Chang, Hung-Yi Wu, Ting-Chun Yu, Wen-Chin Wei, Shiming Lin, Chung-Liang Chien, and Ming-Fu Chang. 2010. "Upregulation of the Chemokine (C-C Motif) Ligand 2 via a Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike-ACE2 Signaling Pathway." *Journal of Virology* 84 (15): 7703.
2. Christopher, Kenneth B. 2016. "Vitamin D and Critical Illness Outcomes." *Current Opinion in Critical Care* 22 (4): 332–38.
3. "Colecalciferol - NICE, BNF." n.d. NICE. Accessed March 24, 2020. <https://bnf.nice.org.uk/drug/colecalciferol.html>.
4. Dancer, Rachel C. A., Dhruv Parekh, Sian Lax, Vijay D'Souza, Shengxing Zheng, Chris R. Bassford, Daniel Park, et al. 2015. "Vitamin D Deficiency Contributes Directly to the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)." *Thorax* 70 (7): 617–24.
5. Dijkman, Ronald, Maarten F. Jebbink, Martin Deijns, Aleksandra Milewska, Krzysztof Pyrc, Elena Buelow, Anna van der Bijl, and Lia van der Hoek. 2012. "Replication-Dependent Downregulation of Cellular Angiotensin-Converting Enzyme 2 Protein Expression by Human Coronavirus NL63." *The Journal of General Virology* 93 (Pt 9): 1924–29.
6. Ednan K. Bajwa, Ishir Bhan, Sadeq Quraishi, Michael Matthay, B. T. Thompson. 2016. "Low Vitamin D Status Occurs in 90% of Patients with ARDS and Is Associated with Longer Duration of Mechanical Ventilation." 2016. https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A1846.
7. Shi Y. 2017. "Chronic Vitamin D Deficiency Induces Lung Fibrosis through Activation of the Renin-Angiotensin System. - PubMed - NCBI." <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28607392#>.
8. Garland, Cedric F., and Frank C. Garland. 2006. "Do Sunlight and Vitamin D Reduce the Likelihood of Colon Cancer?" *International Journal of Epidemiology* 35 (2): 217–20.
9. Gaunt, E. R., A. Hardie, E. C. J. Claas, P. Simmonds, and K. E. Templeton. 2010. "Epidemiology and Clinical Presentations of the Four Human Coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 Detected over 3 Years Using a Novel Multiplex Real-Time PCR Method." *Journal of Clinical Microbiology* 48 (8): 2940–47.
10. Giustina, Andrea, Robert A. Adler, Neil Binkley, Roger Bouillon, Peter R. Ebeling, Marise Lazaretti-Castro, Claudio Marcocci, Rene Rizzoli, Christopher T. Sempos, and John P. Bilezikian. 2019. "Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 104 (2): 234–40.
11. Hoffmann, Markus, Hannah Kleine-Weber, Nadine Krüger, Marcel Müller, Christian Drosten, and Stefan Pöhlmann. n.d. "The Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV) Uses the SARS-Coronavirus Receptor ACE2 and the Cellular Protease TMPRSS2 for Entry into Target Cells." <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>.
12. Isaia, G., R. Giorgino, G. B. Rini, M. Bevilacqua, D. Maugeri, and S. Adami. 2003. "Prevalence of Hypovitaminosis D in Elderly Women in Italy: Clinical Consequences and Risk Factors." *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 14 (7): 577–82.
13. Jiménez-Sousa, María Ángeles, Isidoro Martínez, Luz María Medrano, Amanda Fernández-Rodríguez, and Salvador Resino. 2018. "Vitamin D in Human Immunodeficiency Virus Infection: Influence on Immunity and Disease." *Frontiers in Immunology* 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00458>.
14. Ji Xiaoyang, Chunming Zhang, Yubo Zhai, Zhonghai Zhang, Yiqing Xue, Chunli Zhang, Guangming Tan, Gang Niu., 2020. "TWIRLS, an Automated Topic-Wise Inference Method Based on Massive Literature, Suggests a Possible Mechanism via ACE2 for the Pathological Changes in the Human Host after Coronavirus Infection." medRxiv, February, 2020.02.24.20025437.



15. Kong Juan, Xiangdong Zhu, Yongyan Shi, Tianjing Liu, Yunzi Chen, Ishir Bhan, Qun Zhao, Ravi Thadhani, and Yan Chun Li. 2013. "VDR Attenuates Acute Lung Injury by Blocking Ang-2-Tie-2 Pathway and Renin-Angiotensin System." *Molecular Endocrinology* 27 (12): 2116.
 16. Martineau, Adrian R., David A. Jolliffe, Richard L. Hooper, Lauren Greenberg, John F. Aloia, Peter Bergman, Gal Dubnov-Raz, et al. 2017. "Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data." *BMJ* 356 (February). <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>.
 18. Mithal A. D., A. Wahl, J-P Bonjour, P. Burckhardt, B. Dawson-Hughes, J. A. Eisman, et al. 2009. On behalf of the IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group "Global Vitamin D Status and Determinants of Hypovitaminosis D." *Osteoporosis International*. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-1030-y>.
 19. Priemel M, Et al. 2010. "Bone Mineralization Defects and Vitamin D Deficiency: Histomorphometric Analysis of Iliac Crest Bone Biopsies and Circulating 25-Hydroxyvitamin D I... - PubMed - NCBI." 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19594303>.
 20. "Scenario: Prevention of Vitamin D Deficiency in Adults - NICE." 2018. NICE. 2018. <https://cks.nice.org.uk/vitamin-d-deficiency-in-adults-treatment-and-prevention#!scenario:1>. "Vitamin D and Health - SACN." 2016. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/537616/SACN_Vitamin_D_and_Health_report.pdf.
 22. Watkins, John. 2020. "Preventing a Covid-19 Pandemic." *BMJ* 368 (February). <https://doi.org/10.1136/bmj.m810>.
 23. Xu, Jun, Jialai Yang, Jian Chen, Qingli Luo, Qiu Zhang, and Hong Zhang. 2017. "Vitamin D Alleviates Lipopolysaccharide-induced Acute Lung Injury via Regulation of the Renin-angiotensin System." *Molecular Medicine Reports* 16 (5): 7432–38.
 24. Yuan W, et al. n.d. "1,25-Dihydroxyvitamin D3 Suppresses Renin Gene Transcription by Blocking the Activity of the Cyclic AMP Response Element in the Renin Gene Promoter. - PubMed - NCBI." Accessed March 24, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690094>.
-