

Применение иммуномодулирующего препарата аминодигидрофталазиндиона натрия для предотвращения прогрессирования пневмонии при COVID-19

А.А. Свистунов, Г.К. Махнач, Д.В. Бунина, Т.В. Хоробрых, М.В. Волгин, Н.П. Мищенко, В.Г. Агаджанов, Е.Г. Гандыбина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель – определить эффективность аминодигидрофталазиндиона натрия (препарат Галавит) для предотвращения прогрессирования легочных осложнений коронавирусной инфекции: ускорения регрессии легочных инфильтратов и разрешения COVID-пневмонии. В исследование включены 22 больных COVID-пневмонией средней и тяжелой степени тяжести. В наблюдение включены 8 мужчин и 14 женщин, средний возраст составил $62,1 \pm 7,4$ года. Больных, имеющих более одного фактора неблагоприятного прогноза, – 82%. Средний объем поражения легочной ткани (компьютерная томография – КТ-2, 25–50% объема легких) зарегистрирован у 13 (59,1%) больных, значительный объем (КТ-3, 50–75% объема легких) – у 9 (40,9%). У всех больных имелись проявления прогрессирующей дыхательной недостаточности за счет гипоксемии и сопутствующих заболеваний. Аминодигидрофталазиндион натрия применяли на 7–14-е сутки от начала заболевания, по окончании курса стандартной комплексной терапии, в случае сохранения признаков интоксикации, отрицательной динамики по данным КТ. Применение аминодигидрофталазиндиона натрия положительно влияло на динамику клинических показателей. Прогрессирование дыхательной недостаточности остановлено, отмечалось увеличение значений SpO_2 . По данным контрольной КТ отмечены стабилизация степени поражения легочной паренхимы, а также уменьшение размеров уплотненных участков в легочной ткани и формирование картины организуемой пневмонии, что способствовало снижению степени дыхательной недостаточности. Использование аминодигидрофталазиндиона натрия в комплексной терапии COVID-пневмонии оказывает модулирующее действие на иммунную систему организма, предотвращает прогрессирование поражения легочной ткани, способствует регрессии инфильтративных очагов, предупреждая развитие избыточного пневмофиброза и препятствуя прогрессированию дыхательной недостаточности.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-пневмония, дыхательная недостаточность, пневмофиброз, аминодигидрофталазиндион натрия, Галавит.

Для цитирования: Свистунов А.А., Махнач Г.К., Бунина Д.В. и др. Применение иммуномодулирующего препарата аминодигидрофталазиндиона натрия для предотвращения прогрессирования пневмонии при COVID-19. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (11): 65–70. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000820

Administration of the immunomodulatory drug aminodihydrophthalazinedione sodium for prevention of progression pneumonia induced COVID-19

A.A. Svistunov, G.K. Makhnach, D.V. Bunina, T.V. Khorobrykh, M.V. Volgin, N.P. Mishchenko, V.G. Agadzhanov, E.G. Gandybina

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim – to determine the efficacy of drug aminodihydrophthalazinedione sodium (Galavit) for prevention of progression of the coronavirus infection pulmonary complications: acceleration of regression of pulmonary infiltrates and resolution of COVID-induced pneumonia. 22 patients with medium and severe COVID-induced pneumonia were included in the study. The study included 8 men and 14 women, the average age was 62.1 ± 7.4 years. Patients with more than one adverse prognostic factor made 82%. Average volume of pulmonary tissue affection (computer tomography – CT-2, 25–50% of lung volume) was registered in 13 (59.1%) patients, significant volume (CT-3, 50–75% of lung volume), in 9 (40.9%) patients. All patients had progressive respiratory failure manifestations due to hypoxemia and related diseases. Aminodihydrophthalazinedione sodium was administered for 7–14 days from the beginning of disease, at the end of the course of standard complex therapy, in case of preservation of signs of intoxication, negative dynamics according to computer tomography data. Administration of aminodihydrophthalazinedione sodium had a positive effect on the dynamics of clinical scores. The progression of respiratory failure was halted and there was an increase in SpO_2 values. According to the control computer tomography data the stabilization of the pulmonary parenchyma affection degree was noted, as well as reduction of the size of the compacted areas in the pulmonary tissue and formation of the picture of organising pneumonia that contributed to reduction of respiratory failure grade. The use of aminodihydrophthalazinedione sodium in complex therapy of COVID-induced pneumonia has a modulating effect on the immune system, prevents the progression of pulmonary tissue affection, promotes regression of infiltration foci, preventing the development of excessive pneumofibrosis and the progression of respiratory failure.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-induced pneumonia, respiratory failure, pneumofibrosis, aminodihydrophthalazinedione sodium, Galavit.

For citation: Svistunov A.A., Makhnach G.K., Bunina D.V., et al. Administration of the immunomodulatory drug aminodihydrophthalazinedione sodium for prevention of progression pneumonia induced COVID-19. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (11): 65–70. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000820

ИЛ – интерлейкин
ИФН – интерферон

КТ – компьютерная томография
ПЦР – полимеразная цепная реакция

Введение

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2. Основным проявлением коронавирусной инфекции является интерстициальная вирусная пневмония, нередко приводящая к тяжелому респираторному дистресс-синдрому и прогрессирующей дыхательной недостаточности [1]. В литературе все больше внимания уделяется отдаленным функциональным результатам, которые могут оказаться неутешительными даже у больных, перенесших COVID-пневмонию в легкой форме, из-за медленной резорбции очагов консолидации в легочной паренхиме, прогрессирующего пневмофиброза и связанной с ним дыхательной недостаточностью [2, 3].

Коронавирус SARS-CoV-2 повреждает альвеолярные клетки и запускает локальный иммунный ответ с активацией макрофагов, моноцитов, дендритных клеток, которые вызывают активную генерацию провоспалительных цитокинов, провоцируя «цитокиновый шторм». SARS-CoV-2 вмешивается в сбалансированную систему цитокинов, и от адекватности иммунологических реакций зависят характер клинического течения и исход заболевания. В условиях адекватного иммунного статуса альвеолярные макрофаги распознают и фагоцитируют апоптотические клетки. В случае несбалансированного иммунного ответа, в том числе на фоне повышенной проницаемости сосудов, происходит избыточная инфильтрация моноцитами, макрофагами и Т-клетками, с последующим развитием «цитокинового шторма» – неконтролируемой гиперпродукцией в очаге воспаления активированными иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α), что в итоге приводит к формированию обширного очага воспаления, отеку легких, синдрому системной воспалительной реакции и полиорганному повреждению [4].

При лечении коронавирусной пневмонии особое значение приобретает не только купирование «цитокинового шторма», но и предупреждение прогрессирования легочных осложнений. В том числе уменьшение (ограничение) площади воспалительного поражения паренхимы легких, ускорение рассасывания воспалительных инфильтратов и предупреждение формирования избыточного пневмофиброза, неизбежно ухудшающего отдаленные функциональные результаты. Уменьшение повреждающего действия легочной ткани и быстрое рассасывание внутрилегочных инфильтратов является залогом предотвращения образования избыточного пневмофиброза.

Изучение динамики развития COVID-инфекции выявило тенденцию к появлению больных, госпитализируемых по-

вторно. У этих пациентов в ходе первичной госпитализации купировали явления интоксикации, зафиксировали стабилизацию данных компьютерной томографии (КТ) на уровне КТ-1, реже КТ-2, результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) – отрицательные. Однако в последующем у этих больных вновь появляются признаки интоксикации и дыхательной недостаточности, тест ПЦР на SARS-CoV-2 после нескольких отрицательных результатов вновь может оказаться положительным [5]. При этом по данным КТ отмечается прогрессирование легочных осложнений COVID-инфекции, а по лабораторным показателям – нарастание уровня С-реактивного белка и лейкоцитов. Прогрессирование COVID-инфекции может быть связано как с персистенцией вируса из-за несовершенства иммунокомпетентных реакций, так и с присоединением вторичной бактериальной инфекции, в том числе после назначения гормональных препаратов, которые оказывают иммунодепрессивное действие, в то время как рассасывание инфильтратов происходит под контролем иммунокомпетентных клеток.

Вынужденное применение антицитокиновых препаратов и кортикостероидов с целью подавления «цитокинового шторма» угнетает синтез эндогенного интерферона (ИФН), играющего ключевую роль в подавлении вирусной инфекции [6]. Заметим, что эндогенные ИФН оказываются более эффективными, чем их экзогенные аналоги, поэтому активизация их синтеза важна для лечения вирусной инфекции.

Использование препаратов, способных активировать макрофагальное звено иммунной защиты, нередко вызывает сомнения из-за опасений усугубления «цитокинового шторма» и дополнительной альтерации легочной ткани за счет избыточной макрофагальной активности. В этой связи использование иммуномодуляторов, избирательное действие которых направлено на нормализацию активности естественного и коррекцию адаптивного иммунитета, кажется патогенетически обоснованным.

Для регуляции неадекватной реакции иммунного ответа, вызванного SARS-CoV-2, перспективным является использование препаратов, с одной стороны, стимулирующих продукцию собственного (эндогенного) ИФН, нормализующих активность естественного иммунитета, а с другой – стабилизирующих и корригирующих адапционный иммунитет. К таким лекарственным средствам относится иммуномодулятор аминодигидрофталазиндион натрия – препарат Галавит (Galavit) [7–10].

Галавит является синтетическим иммуномодулятором с зарегистрированным противовоспалительным действием [8, 11]. Механизм действия препарата связан с его способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров) [8, 11, 12]. Кроме этого, Галавит нормализует антителообразование, опосредованно стимулирует выработку эндогенных ИФН (ИФН- α и ИФН- γ), синтез которых блокирует SARS-CoV-2 [8, 12]. Препарат обратимо ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами фактора некроза опухоли α , ИЛ-1, ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, уровень которых определяет степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации и уровень оксидантного

Сведения об авторах:

Свистунов Андрей Алексеевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., первый проректор. ORCID: 0000-0003-1592-5703

Махнач Геннадий Константинович – к.м.н., доц. каф. пульмонологии. ORCID: 0000-0002-4820-3654

Булнина Дарья Владимировна – врач-пульмонолог. ORCID: 0000-0002-5646-765X

Хоробрых Татьяна Витальевна – проф. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. факультетской хирургии №2. ORCID: 0000-0001-5769-5091

Волгин Максим Владимирович – клин. ординатор каф. факультетской хирургии №2. ORCID: 0000-0001-6197-6814

Агаджанов Вадим Гамлетович – к.м.н., доц. каф. факультетской хирургии №2. ORCID: 0000-0002-4068-8431

Гандыбина Елена Геннадьевна – к.м.н., доц. каф. факультетской хирургии №2. ORCID: 0000-0002-6765-5154

Контактная информация:

Мищенко Наталья Петровна – клин. ординатор каф. факультетской хирургии №2. Тел. +7(968)647-11-44; e-mail: nataschamishchenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4205-7748

Характеристика пациентов по сопутствующим заболеваниям

Сопутствующее заболевание	Абсолютное число (%)
Сердечно-сосудистые заболевания, всего	16 (72,7)
• Атеросклероз коронарных артерий	14 (63,6)
• Ишемическая болезнь сердца	9 (40,9)
• Фибрилляция предсердий	2 (9,1)
Ожирение 2–3-й степени	7 (31,8)
Сахарный диабет 2-го типа	5 (22,7)
Хронический бронхит и эмфизема легких	3 (13,6)
Бронхиальная астма	2 (9,1)

стресса. Нормализация функционального состояния макрофагов приводит к восстановлению антигенпредставляющей и регулирующей функции макрофагов, снижению уровня аутоагрессии. Галавит стимулирует активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям [8, 12]. Кроме того, Галавит обладает выраженным антиоксидантным действием: снижает выработку гиперактивированными макрофагами активных форм кислорода, инактивирует радикальные соединения, регулирует активность антиоксидантных ферментных систем организма, что уменьшает уровень оксидантного стресса и защищает ткани и органы от разрушительного воздействия радикалов [13]. Антиоксидантное действие Галавита показано при разных инфекционно-воспалительных заболеваниях [13–16].

Материалы и методы

Проведено клиническое наблюдение по использованию аминодигидрофталазиндиона натрия (препарата Галавит) для предотвращения прогрессирования легочных осложнений коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в частности для ускорения рассасывания легочных инфильтратов и ускорения разрешения пневмонии у больных COVID-19. Назначение препарата Галавит проводилось решением врачебной комиссии по оценке польза/риск для каждого пациента.

Характеристика группы наблюдения

В исследование включались больные COVID-пневмонией средней и тяжелой степени тяжести. Всего в исследование включены 22 пациента, находившихся на лечении в госпитале COVID-19 на базе УКБ №4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

В наблюдение включены 8 мужчин и 14 женщин, средний возраст составил $62,1 \pm 7,4$ года. У 17 (77,3%) больных диагноз SARS-CoV-2 подтвержден методом ПЦР, у остальных – по данным КТ и клинической картины. Оценка степени выраженности изменений вирусной пневмонии и характера поражения паренхимы легких проводилась в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России [17, 18]. Больные старшей возрастной категории (>60 лет) составили 68%. Больные, имеющие более одного фактора неблагоприятного прогноза, – 82%. Больные в возрасте старше 60 лет, имеющие предикторы, отягощающие прогноз заболевания, и факторы неблагоприятного прогноза COVID-19, составили 52%.

Основная коморбидная патология – заболевания сердечно-сосудистой системы (см. таблицу).

Средний объем поражения легочной ткани (КТ-2, 25–50% объема легких) зарегистрирован у 13 (59,1%) больных,

значительный объем (КТ-3, 50–75% объема легких) – у 9 (40,9%).

У всех больных имелись проявления прогрессирующей дыхательной недостаточности за счет гипоксемии и сопутствующих заболеваний. Диспноэ (чувство нехватки воздуха, стеснения в области грудной клетки, одышка и тахипноэ) беспокоили 15 (68,2%) больных. Проявления акроцианоза отмечены у 12 (54,5%) больных. Уровень $SpO_2 < 95\%$ регистрировали у 11 (50%), $SpO_2 < 93\%$ – у 8 (36,4%), $SpO_2 < 90\%$ – у 3 (13,6%) больных. Проявления метаболического ацидоза отмечены у 8 (36,4%). Все больные – кислородозависимые. Поддержка респираторных функций проводилась с использованием оксигенотерапии (через лицевую маску или назальные канюли) у 16 (72,7%), применялась неинвазивная вентиляция легких в режиме СРАР у 6 (27,3%). Отмечались прирост показателя частоты дыхательных движений (>22) в динамике, нарастание признаков дыхательной недостаточности. Все больные угрожаемы по неблагоприятному прогнозу, прогрессированию дыхательной недостаточности, имели повышенный риск перевода на искусственную вентиляцию легких.

Всем пациентам группы наблюдения проводили комплексную медикаментозную терапию коронавирусной инфекции в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России: гидроксихлорохин + азитромицин, или мефлохин + азитромицин, или лопинавир/ритонавир + рекомбинантный ИФН- $\beta 1b$ [17, 18]. Использовали лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов. Активно применяли оксигенотерапию, неинвазивную вентиляцию легких в режиме СРАР в сочетании с прон-позицией [17, 18].

Галавит применяли на 7–14-е сутки от начала заболевания, по окончании курса стандартной комплексной терапии, в случае сохранения признаков интоксикации, отрицательной динамики по данным КТ, выражающейся в увеличении количества участков уплотнения, и/или количества долей легких, затронутых уплотнением по типу «матового стекла», и/или участков консолидации.

Галавит назначали в двух лекарственных формах: при тяжелой форме COVID-19 внутримышечные инъекции по 200 мг в 1-й день, затем по 100 мг 2 раза в сутки до купирования симптомов интоксикации, далее по 100 мг/сут в течение 10 дней или до окончания срока госпитализации; при среднетяжелой форме – сублингвально по 2 таблетки (50 мг) 2 раза в сутки в течение 10 дней, затем по 1 таблетке (25 мг) 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Оценка динамики клинико-диагностических параметров включала анализ уровня дыхательной недостаточности ($SpO_2 \leq 95\%$), гипертермии (температура тела выше $37,5^\circ C$). В оценке динамики поражения легких учитывали характер поражения паренхимы легких, степень выраженности изме-

нений вирусной пневмонии по данным КТ. Динамика лабораторных показателей включала определение уровня лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, С-реактивного белка, ферритина, D-димера, лактатдегидрогеназы, фибриногена, протромбинового времени, амилазы, ферментов цитолиза (аспартат- и аланинаминотрансфераза).

Результаты

Применение Галавита положительно влияло на динамику клинических показателей. Купирование гипертермии на 3–4-е сутки применения Галавита наблюдалось у 10 (45,5%) больных. Прогрессирование дыхательной недостаточности остановлено: у всех больных быстро регрессировали одышка и акроцианоз. На 3-е сутки применения препарата отмечено увеличение значений SpO_2 с $84\% \pm 2$ до $94\% \pm 2$ у 5 (22,7%) и с $91\% \pm 2$ до $95\% \pm 2$ у 12 (54,5%) больных. Необходимость применения неинвазивной вентиляции легких в режиме СРАР устранена на 4-е сутки применения препарата, оксигенотерапия (через лицевую маску или носовые канюли) продолжена более 7 дней лишь у 4 (18%) больных. Ни один больной не переведен на искусственную вентиляцию легких.

Наблюдалась положительная динамика по лабораторным показателям. Уровень С-реактивного белка достоверно снижался у 13 (59,1%) больных на 68% (с 115 ± 17 до 37 ± 5 мг/мл, $p < 0,05$) на 3–4-е сутки; у 14 (63,6%) наблюдалась нормализация уровня лейкоцитов (с $14 \pm 2 \times 10^9$ /л до $8 \pm 2 \times 10^9$ /л); у 6 (27,3%) пациентов отмечалось купирование лимфопении (с $0,3 \pm 0,1 \times 10^9$ /л до $1,9 \pm 0,4 \times 10^9$ /л) на 5–6-е сутки применения препарата. Показатели D-димера имели тенденцию к снижению (с $1,6 \pm 0,3$ до $0,7 \pm 0,1$ мкг/мл) у 9 (40,9%) пациентов на 4-е сутки применения Галавита.

Ярким проявлением положительного влияния Галавита на течение иммунокомпетентных реакций и противовоспалительного действия стала скорость регрессии воспалительных изменений легочной ткани. Так, до применения Галавита по данным контрольной томографии на 7-е сутки отмечались нарастание изменений (прогрессирование) в виде увеличения размеров (объема и протяженности) имевшихся участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», появление новых участков «матового стекла», слияние отдельных участков поражения легких в более крупные уплотнения, вплоть до субтотального поражения легких у 5 (22,7%) больных. Выраженность участков «матового стекла» по-прежнему значительно преобладала над консолидацией у 7 (31,8%) больных. Положительную динамику (регрессию воспалительных инфильтратов) до применения препарата не регистрировали у 10 (45,5%) больных. Двусторонний плевральный выпот выявлен у 2 (9,1%) больных.

После применения препарата Галавит по данным контрольной КТ отмечена стабилизация степени поражения легочной паренхимы на уровне КТ-2 у 12 (54,5%) пациентов. Трансформация участков «матового стекла» в уплотнения по типу консолидации (нарастание плотности измененных участков легочной паренхимы) без видимого увеличения объема (протяженности) поражения легких, а также уменьшение размеров уплотненных участков в легочной ткани и формирование картины организуемой пневмонии выявлены у 10 (45,5%) больных COVID-19, что способствовало снижению степени дыхательной недостаточности.

Динамика изменений повреждений паренхимы легких по данным КТ достоверно ($p < 0,05$) коррелировала с изменениями клинической картины, уменьшением уровня дыхательной недостаточности. За время наблюдения также не

отмечено увеличения лихорадки, эпизодов повторного «цитокинового шторма», нивелировалась лимфопения, отсутствовал повторный подъем уровня С-реактивного белка как признак вторичной бактериальной инфекции, что создавало наилучшие предпосылки для купирования воспаления и предупреждало избыточный пневмофиброз. Уменьшение сроков резорбции легочных инфильтратов влияло и на среднюю продолжительность госпитализации, которая составила $14,7 \pm 1,8$ дня. Летальные исходы в группе наблюдения отсутствовали.

Обсуждение

В условиях отсутствия этиотропных противовирусных препаратов в отношении инфекции COVID-19 лечение пациентов, особенно с более тяжелым течением или наличием сопутствующих заболеваний, представляет большую проблему. Использование рекомендованных реперофилированных противовирусных препаратов коротким курсом зачастую не приводит к купированию «цитокинового шторма» и стабилизации повреждения легочной ткани, что заставляет продолжать поиск препаратов патогенетического действия на иммунное звено. Применение таргетных антицитокиновых препаратов и глюкокортикоидов не позволяет полностью купировать «цитокиновый шторм», может усугублять лимфопению. Кроме того, все более актуальным становится не только проблема купирования «цитокинового шторма», но и влияние на отдаленные функциональные результаты лечения интерстициальной COVID-пневмонии, связанные с дыхательной недостаточностью и избыточным пневмофиброзом.

В данном наблюдательном исследовании представлены результаты небольшого клинического опыта применения иммуномодулирующего лекарственного препарата Галавит, обладающего дополнительным противовоспалительным и антиоксидантным действием.

Добавление аминодигидрофталазиндиона натрия к стандартной комплексной терапии COVID-пневмонии продемонстрировало уменьшение сроков купирования проявлений интоксикации, возможность предупреждения прогрессирования «цитокинового шторма», предотвращение прогрессирования легочной деструкции, что способствовало нормализации параметров SpO_2 , регрессии кислородозависимости, предупреждению прогрессирования внутрилегочного поражения, что подтверждается динамикой КТ. Кроме того, исходя из положительной динамики лабораторных показателей, за время наблюдения на фоне применения Галавита отмечены корригирующее (модулирующее) влияние на уровень лейкоцитов (нормализация как лейкоцитоза, так и лейкопении), значимое снижение уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка), отсутствие повторных всплесков «цитокинового шторма».

Благоприятные эффекты Галавита на лабораторные и инструментальные показатели пациентов с COVID-пневмонией позволяют надеяться на улучшение отдаленных результатов и предупреждение избыточного пневмофиброза, а также снижение проявлений хронической дыхательной недостаточности.

Заключение

Добавление аминодигидрофталазиндиона натрия к комплексной терапии больных COVID-пневмонией средней и тяжелой степени с прогрессирующим поражением легочной ткани позволяет достигнуть выраженного клинического эф-

фекта. Благодаря иммуномодулирующему действию на иммунную систему организма, противовоспалительному и антиоксидантному эффекту Галавит приводит к нормализации цитокиновой макрофагально-фагоцитарной активности, предотвращает прогрессирование поражения легочной ткани, способствует рассасыванию инфильтративных очагов, предупреждая развитие избыточного пневмофиброза,

что создает патогенетическую основу для достижения благоприятных отдаленных функциональных результатов, препятствуя прогрессированию дыхательной недостаточности. Дальнейшие контролируемые клинические исследования помогут уточнить данный эффект при лечении COVID-19.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fernandes AS, Lobo S, Sandes AR, et al. Vitamin D-dependent rickets: a resurgence of the rachitic lung in the 21st century. *BMJ Case Rep.* 2015 Oct 19;2015. pii: bcr2015212639. doi: 10.1136/bcr-2015-212639
2. Dedicoat M. Where next with for vitamin D and tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020 Mar 1;24(3):265. doi: 10.5588/ijtld.20.0045
3. Wang Y, Shi C, Yang Z, et al. Vitamin D deficiency and clinical outcomes related to septic shock in children with critical illness: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2019 Aug;73(8):1095-1101. doi: 10.1038/s41430-018-0249-0
4. Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr.* 2012;3(4):517-25. doi: 10.3945/an.112.002162
5. Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология.* 2015; 36 (1): 62-6 [Pigarova EA, Pleshcheva AV, Dzeranova LK. The effect of vitamin D on the immune system. *Immunology.* 2015;36(1):62-6 (In Russ.)].
6. Koivisto O, Hanel A, Carlberg C. Key Vitamin D Target Genes with Functions in the Immune System. *Nutrients.* 2020 Apr 19;12(4). pii: E1140. doi: 10.3390/nu12041140
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2001017. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
8. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet.* 2003;362:1353-8. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14630-2
9. Assiri A, McGeer A, Perl TM, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med.* 2013;369:407-16. doi: 10.1056/NEJMoa1306742
10. Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses* 2019;11. doi: 10.3390/v11010059
11. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology.* 2018;23:130-7. doi: 10.1111/resp.13196
12. Britten R. The incidence of epidemic influenza, 1918–19. *Public Health Rep.* 1932;47:303-39.
13. Лещенко И.В., Кривоногов А.В. Особенности течения пневмонии при пандемическом гриппе А/Н1N1/09. *Пульмонология.* 2011;6:62-8 [Leshchenko IV, Krivonogov AV. Features of the course of pneumonia in pandemic influenza A/H1N1/09. *Pulmonology.* 2011;6:62-8 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-62-68
14. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. *Ожирение и метаболизм.* 2012;9(2):33-42. [Pleshcheva AV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin D and metabolism: facts, myths and prejudices. *Obesity and metabolism.* 2012;9(2):33-42 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet2012233-42
15. Пигарова Е.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений. *Consilium Medicum.* 2019;21(4):84-90 [Pigarova EA, Mazurina NV, Troshina EA. Vitamin D in the prevention of bone and metabolic disorders. *Consilium Medicum.* 2019;21(4):84-90 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190342
16. Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D для профилактики и лечения рахита у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2019;3:40-5. [Pigarova EA, Povalyayeva AA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. The role of vitamin D in the prevention and treatment of rickets in children. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2019;3:40-5 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190342
17. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol.* 2011;50:194-200. doi: 10.1016/j.jcv.2010.12.006
18. Gruber-Bzura BM. Vitamin D and Influenza – Prevention or Therapy? *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2419. doi: 10.3390/ijms19082419
19. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients.* 2015;7:4240-70. doi: 10.3390/nu7064240
20. Odroważ-Sypniewska G, Karczarewicz E, Paprotny Ł, Płudowski P. 3-epi-25(OH)D – A new metabolite, potential biological function, interference in laboratory assays. *Stand Med Pediatr.* 2012;9:680-6.
21. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D. Остеопороз и остеопатии. 2017;20(3):90-101 [Pigarova EA, Petrushkina AA. Nonclassical effects of vitamin D. *Osteoporosis and bone diseases.* 2017;20(3):90-101 (In Russ.)].
22. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, et al. Vitamin D: Beyond bone. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1287:45-58. doi: 10.1111/nyas.12129
23. Moukayed M, Grant WB. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients.* 2013;5:3993-4021. doi: 10.3390/nu5103993
24. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. *Остеопороз и остеопатии.* 2018;21(3):15-20 [Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. Epidemiology of Vitamin D Deficiency in the Russian Federation. *Osteoporosis and bone diseases.* 2018;21(3):15-20 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo10038
25. Пигарова Е.А. Основные положения клинических рекомендаций Российской Ассоциации Эндокринологов «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика». *Остеопороз и остеопатии.* 2015;18(2):29-32 [Pigarova EA. The main provisions of the clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists "Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention". *Osteoporosis and bone diseases.* 2015;18(2):29-32 (In Russ.)].
26. Cashman KD, Sheehy T, O'Neill CM. Is vitamin D deficiency a public health concern for low middle income countries? A systematic literature review. *Eur J Nutr.* doi: 10.1007/s00394-018-1607-3
27. Papadimitriou DT. The Big Vitamin D Mistake. *J Prev Med Public Health.* 2017 Jul;50(4):278-81. doi: 10.3961/jpmph.16.111
28. Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D в профилактике и лечении остеопороза – новый взгляд на известную проблему. *Рус. мед. журнал. Медицинское обозрение.* 2019;3(10-2):102-6 [Pigarova EA, Povalyayeva AA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. The role of vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis is a new look at a known problem. *Rus honey. magazine. Medical Review.* 2019;3(10-2):102-6 (In Russ.)].
29. Kara M, Ekiz T, Ricci V, et al. 'Scientific Strabismus' or Two Related Pandemics: COVID-19 & Vitamin D Deficiency. *Br J Nutr.* 2020;1-20. doi: 10.1017/S0007114520001749
30. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:321-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.11.017
31. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res.* 2011;55:96-108. doi: 10.1002/mnfr.201000174
32. Laaksi I. Vitamin D and respiratory infection in adults. *Proc Nutr Soc.* 2012;71:90-7. doi: 10.1017/S0029665111003351
33. Rossi GA, Fanous H, Colin AA. Viral strategies predisposing to respiratory bacterial superinfections. *Pediatr. Pulmonol.* 2020. doi: 10.1002/ppul.24699
34. Agier J, Efenberger M, Brzezinska-Blaszczyk E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent Eur J Immunol.* 2015;40:225-35. doi: 10.5114/cej.2015.51359

35. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988
36. Herr C, Shaykhiev R, Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther*. 2007;7:1449-61. doi: 10.1517/14712598.7.9.1449
37. Szymczak I, Pawliczak R. The active metabolite of vitamin D3 as a potential immunomodulator. *Scand J Immunol*. 2015;83:83-91. doi: 10.1111/sji.12403
38. Bikle DD. Extraskeletal actions of vitamin D. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1376:29-51. doi: 10.1111/nyas.13219
39. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7:4240-70. doi: 10.3390/nu7064240
40. Handel AE, Sandve GK, Disanto G, et al. Vitamin D receptor ChIP-seq in primary CD4+ cells: relationship to serum 25-hydroxyvitamin D levels and autoimmune disease. *BMC Med*. 2013;11:163. doi: 10.1186/1741-7015-11-163
41. Kongsbak M, von Essen MR, Levring TB, et al. Vitamin D-binding protein controls T cell responses to vitamin D. *BMC Immunol*. 2014;15:35. doi: 10.1186/s12865-014-0035-2
42. Ooi JH, McDaniel KL, Weaver V, Cantorna MT. Murine CD8+ T cells but not macrophages express the vitamin D 1alpha-hydroxylase. *J Nutr Biochem*. 2014;25:58-65. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.09.003
43. Lee MD, Lin CH, Lei WT, et al. Does Vitamin D Deficiency Affect the Immunogenic Responses to Influenza Vaccination? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(4):409. doi: 10.3390/nu10040409
44. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J*. 2019;16:69. doi: 10.1186/s12985-019-1182-0
45. Ramos-Martínez E, López-Vancell MR, Fernández de Córdova-Aguirre JC, et al. Reduction of respiratory infections in asthma patients supplemented with vitamin D is related to increased serum IL-10 and IFN γ levels and cathelicidin expression. *Cytokine*. 2018;108:239-46. doi: 10.1016/j.cyto.2018.01.001
46. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
47. 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(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
48. Available from: <https://www.bbc.com/russian/features-52839688>
49. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(20):10970-5. doi: 10.1073/pnas.2005615117
50. Parlak E, Ertürk A, Çağ Y, et al. The effect of inflammatory cytokines and the level of vitamin D on prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:18302-10.
51. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
52. Shi Y, Liu T, Yao LI, et al. Chronic vitamin D deficiency induces lung fibrosis through activation of the renin-angiotensin system. *Sci Rep*. 2017;7(1):3312. doi: 10.1038/s41598-017-03474-6
53. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, et al. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system – a call for epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa329
54. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061. doi: 10.1001/jama.2020.1585
55. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging role of vitamin D and its associated molecules in pathways related to pathogenesis of thrombosis. *Biomolecules*. 2019;9(11):649. doi: 10.3390/biom9110649
56. Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamin D and Inflammation; potential implications for severity of Covid-19. *Ir Med J*. 2020;113(5):P81.
57. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov*. 2020;100041. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100041
58. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):E1359. doi: 10.3390/nu12051359
59. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19) (April 9, 2020). <https://ssrn.com/abstract=3571484> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3571484>
60. Raharusun P, Sadiyah P, Budiarti C, et al. Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study (April 26, 2020). <https://ssrn.com/abstract=3585561> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3585561>
61. Jakovac H. COVID-19 and vitamin D-Is there a link and an opportunity for intervention? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(5):E589. doi: 10.1152/ajpendo.00138.2020
62. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):403-8. [Lesnyak OM, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, et al. The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin d and calcium deficiencies in the adult population of russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinical recommendations). *Scientific and practical rheumatology*. 2015;53(4):403-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-403-408
63. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016;62(4):60-84 [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of endocrinology*. 2016;62(4):60-84 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201662460-84
64. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204-10. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204

Поступила 30.06.2020