

Минеральный обмен и COVID-19: есть ли связь?

И.С. Маганева, А.М. Горбачева, Е.Е. Бибик, Е.А. Абойшева[✉], А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В свете глобального распространения COVID-19 становится необходимым поиск новых факторов, оказывающих влияние на клиническое течение данной инфекции. В представленном обзоре проведен анализ актуальных публикаций о связи иммунной системы с основными регуляторами минерального обмена, освещены различные аспекты изменений фосфорно-кальциевого обмена, ассоциированных с острыми респираторными заболеваниями. На основе данных о роли компонентов минерального обмена в патогенезе клинических проявлений COVID-19 уже в ближайшем будущем могут быть предложены возможные меры профилактики и подходы к комплексной терапии коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: гипокальциемия, дефицит витамина D, паратгормон, иммунная система

Для цитирования: Маганева И.С., Горбачева А.М., Бибик Е.Е., Абойшева Е.А., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Минеральный обмен и COVID-19: есть ли связь? Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1227–1233. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201114

REVIEW

Mineral metabolism and COVID-19: is there a connection?

Irina S. Maganeva, Anna M. Gorbacheva, Ekaterina E. Bibik, Elizaveta A. Aboisheva[✉], Anna K. Eremkina, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Due to global spread of COVID-19, the search for new factors that could influence its clinical course becomes highly important. This review summarizes the relevant publications on the association between immune system and the main regulators of mineral homeostasis including. In addition, we have highlighted the various aspects of phosphorus-calcium metabolism related to the acute respiratory diseases and in particular to COVID-19. The data about the calcium-phosphorus metabolism in SARS-CoV-2 infection is required to understand the possible clinical implications and to develop new therapeutic and preventive interventions.

Keywords: hypocalcemia, vitamin D deficiency, parathyroid hormone, immune system

For citation: Maganeva IS, Gorbacheva AM, Bibik EE, Aboisheva EA, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Mineral metabolism and COVID-19: is there a connection? *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (10): 1227–1233. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201114

Введение

Ключевые регуляторы минерального обмена чаще изучаются в контексте патологии околощитовидных желез и костной ткани. Однако данные последних исследований свидетельствуют о многочисленных плейотропных эффектах паратиреоидного гормона (ПТГ), кальция и витамина D, включая их участие в формировании первичного и вторичного иммунного ответа [1–3].

Нарушения минерального обмена могут сопровождать различные острые и подострые состояния и, по всей видимости, оказывать существенное влияние на течение других жизнеугрожающих заболеваний. Частота гипокальциемии у пациентов реанимационных отделений значительно превос-

ходит таковую у больных линейных стационаров (88 и 26% соответственно). Выраженная гиперкальциемия [4] и дефицит витамина D [5] способствуют развитию острого респираторного дистресс-синдрома, а показатели летальности увеличиваются при наличии сопутствующей хронической патологии, ассоциированной с более низкой концентрацией 25(OH)D.

Особую актуальность эта информация приобретает в контексте распространения новой коронавирусной инфекции, в течении которой до сих пор остается много неизученных вопросов. В данном обзоре освещены различные аспекты изменений минерального обмена, ассоциированных с острыми респираторными заболеваниями в целом и с COVID-19 в частности.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Абойшева Elizaveta Андреевна – врач-эндокринолог отд-ния патологии околощитовидных желез. Тел.: +7(985)809-70-53; e-mail: lizaveta.aboisheva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0306-6588

Маганева Ирина Сергеевна – врач-эндокринолог отд-ния патологии околощитовидных желез. ORCID: 0000-0002-0067-3622

Горбачева Анна Максимовна – науч. сотр. отд-ния патологии околощитовидных желез. ORCID: 0000-0003-2669-9457

Бибик Екатерина Евгеньевна – науч. сотр. отд-ния патологии околощитовидных желез. ORCID: 0000-0001-5952-5846

Еремкина Анна Константиновна – канд. мед. наук, зав. отд-нием патологии околощитовидных желез. ORCID: 0000-0001-6667-062X

Мокрышева Наталья Георгиевна – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. центра. ORCID: 0000-0002-9717-9742

[✉]Elizaveta A. Aboisheva. E-mail: lizaveta.aboisheva@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0306-6588

Irina S. Maganeva. ORCID: 0000-0002-0067-3622

Anna M. Gorbacheva. ORCID: 0000-0003-2669-9457

Ekaterina E. Bibik. ORCID: 0000-0001-5952-5846

Anna K. Eremkina. ORCID: 0000-0001-6667-062X

Natalia G. Mokrysheva. ORCID: 0000-0002-9717-9742

Минеральный обмен в контексте врожденного и адаптивного иммунного ответа

Паратгормон

Предпосылкой для поиска взаимосвязи между ПТГ и иммунной системой стал тот факт, что для многих воспалительных цитокинов конечной точкой приложения является моноцитоподобный предшественник остеокластов и сам остеокласт [6–8]. Рецепторы к ПТГ (PTH1-R) идентифицированы на мононуклеарных клетках и других лейкоцитах (CD4+ и CD8+ T-клетках) [9].

Через PTH1-R, находящийся на мезенхимальной стволовой клетке, активируется Wnt-путь, направляющий клетки по пути остеобластогенеза и блокирующий хондро- и адипогенез. Активация PTH1-R на T-лимфоцитах костного мозга способствует повышению экспрессии WNT10b, характеризующегося наиболее сильной стимуляцией костеобразования.

Регуляторные T-клетки (Tregs) представляют собой T-лимфоциты, играющие критическую роль в поддержании иммунной толерантности и иммунного гомеостаза. *In vitro* CD4+ T-клетки дифференцируются в Tregs путем стимуляции рецепторов T-клеток (TCR) под влиянием трансформирующего фактора роста β и интерлейкина (ИЛ)-2 [10]. Недавно инсулиноподобный фактор роста 1 признали дополнительным индуктором Tregs. Поскольку ПТГ увеличивает продукцию трансформирующего фактора роста β и инсулиноподобного фактора роста 1 в кости, вероятно, данный гормон может индуцировать созревание Tregs [11].

Результаты экспериментальных работ свидетельствуют о прямом эффекте ПТГ на пролиферацию, внутриклеточный обмен и производство антител B-лимфоцитами. J. Alexiewicz и соавт. обнаружили, что молекула ПТГ(1–84) и его аминоконцевой фрагмент (1–34) способны вызывать дозозависимое ингибирование B-лимфоцитов у здоровых добровольцев [12]. В исследовании культуры клеток B-лимфоцитов Y. Jiang и соавт. показали, что ПТГ(1–84) и ПТГ(1–34) ингибируют выработку иммуноглобулинов B-лимфоцитами, но при этом на рост клеток и их выживаемость не влияют [13].

В литературе имеются противоречивые данные о связи между ПТГ и маркерами воспаления. Некоторые исследования показали повышение уровня маркеров воспаления при гиперпаратиреозе, в то время как другие сообщали, что уровни C-реактивного белка, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и лейкоцитов сопоставимы с контрольной группой [14, 15].

Витамин D

Большинство клеток врожденной и адаптивной иммунной системы экспрессирует рецепторы витамина D (VDR), часть из них имеет собственную 1 α -гидроксилазу (CYP27B1) и может локально синтезировать биологически активный 1,25(OH)₂D (кальцитриол) [16, 17]. Эпителиальные клетки, первыми встречающиеся с патогенами и инициирующие иммунный ответ посредством привлечения лейкоцитов, также экспрессируют CYP27B1 [18].

Молекулярные структуры ряда микроорганизмов активируют толл-подобные рецепторы распознавания патогенов (TLR) на клетках врожденного иммунитета (моноцитах, макрофагах и кератиноцитах). Это приводит к усилению экспрессии CYP27B1 и VDR с последующей продукцией 1,25(OH)₂D. В некоторых из этих клеток передача сигналов 1,25(OH)₂D/VDR индуцирует экспрессию генов, кодирующих антибактериальные агенты кателици-

дин и β -дефензин, которые стимулируют выработку провоспалительных и противовирусных цитокинов, обеспечивают хемотаксис лейкоцитов к месту инфекции [18–20].

25(OH)D и 1,25(OH)₂D способствуют аутофагии и фаголизосомному слиянию моноцитов [18, 21, 22]. После инкапсуляции в аутофагосому вирусные частицы разрушаются лизосомами, и запускается ответ адаптивной иммунной системы. Увеличение содержания кальция и оксида азота внутри клетки также стимулирует процессы разрушения [18].

Влияние витамина D на адаптивную иммунную систему преимущественно проявляется в виде регуляции пролиферации и фенотипа T-клеток. В целом 1,25(OH)₂D оказывает ингибирующее и противовоспалительное действие.

В исследованиях на животных обнаружили, что связывание 1,25(OH)₂D с ядерным рецептором подавляет воспалительные реакции, опосредованные T-клетками, путем ингибирования их пролиферации и снижения продукции цитокинов (ИЛ-2, интерферон γ , ИЛ-17). Кальцитриол способствует повышению активности Tregs, что еще больше снижает аутоиммунные T-опосредованные клеточные ответы [23, 24]. Tregs также играют ключевую роль в предотвращении цитокинового шторма, ассоциированного с тяжелыми заболеваниями легких, вызванными вирусными инфекциями [18].

Витамин D может препятствовать дифференцировке и поляризации B-лимфоцитов, способствует снижению выработки иммуноглобулинов и облегчает их апоптоз. Витамин D опосредованно путем подавления T-клеток и снижения секреции ИЛ-2 и интерферона γ подавляет активность B-клеток и их предшественников [25].

Фактор роста фибробластов 23

В исследовании J. Rossaint и соавт. фактор роста фибробластов 23 (ФРФ-23) ингибировал интегрин и хемокинассоциированную активацию лейкоцитов на эндотелии через Klotho-независимый механизм передачи сигналов, а именно посредством рецепторов FGFR2 на гранулоцитах [26]. Это приводит к уменьшению связывания нейтрофилов с молекулой эндотелиальной адгезии ICAM, тем самым подавляя их миграцию через стенку сосудов в инфицированную ткань. Klotho-независимый механизм передачи сигналов предпологает, что эти эффекты могут проявляться только при высоких концентрациях интактного ФРФ-23, как например, у пациентов с хронической болезнью почек. Подавление иммунного ответа ФРФ-23 может быть за счет усиления катаболизма активного витамина D. В культуре клеток при добавлении ФРФ-23 отмечалось снижение экспрессии CYP27B1, и как следствие, уровень кальцитриола и кателицидина [26].

Кроме того, показано, что ФРФ-23 усиливает секрецию ФНО- α в первичных культурах мышечных перитонеальных макрофагов, а воспалительные цитокины могут способствовать значительному увеличению секреции ФРФ-23 в макрофагах и дендритных клетках [27]. Следовательно, ФРФ-23 не только влияет, но и продуцируется клетками врожденной иммунной системы.

Минеральный обмен и респираторные инфекции: клинические данные

Респираторные инфекции и кальций

Кальций – один из важнейших микроэлементов. Его внутри- и внеклеточная концентрация поддерживается в очень узком диапазоне, что обеспечивает функциональную активность различных органов и систем.

Посредством ионных кальциевых каналов на иммунокомпетентных клетках при внедрении патогена повышает-

ся внутриклеточная концентрация кальция, способствующая активации и пролиферации лимфоцитов. Избыточное высвобождение внутриклеточного кальция приводит к повышенной проницаемости митохондриальной клеточной мембраны и притоку внеклеточного кальция, ведущего к некрозу или апоптозу. Кальций контролирует образование антител, а также участвует в процессе продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β) [28].

На основе этих данных рассматриваются потенциальные эффекты блокаторов кальциевых каналов в предотвращении синдрома системной воспалительной реакции, сдерживании избыточного цитокинового ответа и развитии сепсиса. Согласно сравнительному когортному исследованию пациентов, госпитализированных по поводу пневмонии, частота бактериемии, дыхательной недостаточности и перевода в блок интенсивной терапии (БИТ) значимо выше среди тех, кто не получал терапию этими препаратами [28–30].

Белки оболочки микроорганизма могут влиять на концентрацию цитозольного кальция в клетке-хозяине, повышая ее до токсического уровня [28, 31]. Е-белок оболочки коронавируса, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (SARS, спровоцированный коронавирусом SARS-CoV), образует каналы в мембранах комплекса Гольджи, через которые идет активный транспорт кальция для синтеза ИЛ-1 β [31]. Продемонстрировано участие кальция в процессе попадания оболочечных вирусов в клетку, в том числе SARS-CoV, MERS-CoV (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома) и вируса Эбола. Кальций способствует репликации вирусов путем взаимодействия с белком оболочки вируса, катализирующим слияние вирусной мембраны с мембраной эндосомы [32, 33].

Для вирусов семейства *Paramyxoviridae* кальциевый насос SPC1 требуется для их распространения по зараженному организму [34]. Потенциалзависимые кальциевые каналы служат рецепторами для гемагглютинина вируса гриппа А и обеспечивают его проникновение внутрь клетки-хозяина. При этом препараты группы блокаторов кальциевых каналов эффективно препятствуют этому процессу, а дилтиазем способен непосредственно ингибировать репликацию вируса *in vivo* [35, 36].

Гипокальциемия – независимый фактор риска госпитализации при коронавирусной инфекции, фиксируется у 62–82% пациентов при поступлении в стационар [37, 38]. Гипокальциемия значимо чаще ассоциирована с более тяжелым течением заболевания (необходимостью перевода в БИТ, использованием искусственной вентиляции легких, выраженным поражением легких по данным компьютерной томографии), увеличением риска полиорганного поражения, необходимостью длительной госпитализации (более 14 дней) и показателем 28-дневной смертности (особенно при значениях менее 2,0 ммоль/л) [38–45]. Основные результаты данных исследований резюмированы в табл. 1 [37–43, 46, 47]. При сравнении группы пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, уровень общего и ионизированного кальция был статистически ниже (2,14 ммоль/л vs 2,27 ммоль/л и 1,12 ммоль/л vs 1,17 ммоль/л соответственно; $p < 0,0001$), чем у больных пневмониями другой этиологии [47]. В исследовании R. Тао и соавт. концентрация сывороточного кальция менее 2,18 ммоль/л явилась фактором риска смерти среди лихорадящих пациентов с внебольничной пневмонией вирусной или смешанной этиологии [48].

Доказано наличие ассоциации между гипокальциемией и маркерами тяжелого течения COVID-19. Так, выявлена негативная корреляция между уровнем кальция и значениями С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы и D-димера

[37, 42]. У пациентов с гипокальциемией отмечены более высокие уровни ИЛ-6 и прокальцитонина [38]. Схожие итоги получены по результатам исследования, проведенного в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: отмечено статистически значимое снижение значения кальция у пациентов с более высоким значением ИЛ-6 [43].

Возможно, участие ионов кальция в патогенезе вирусных заболеваний объясняет высокую распространенность гипокальциемии среди больных респираторными инфекциями средней и тяжелой степени тяжести [48–50].

Существует теория о роли свободных жирных кислот в развитии гипоальбуминемии, гипокальциемии и полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [51–54]. Свободные ненасыщенные жирные кислоты способствуют развитию воспаления и индуцируют цитокиновый шторм при тяжелом остром панкреатите [52]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечено повышение свободных жирных кислот и ненасыщенных жирных кислот [54, 55]. Связывание ненасыщенными жирными кислотами кальция приводит к гипокальциемии [56].

Коррекция дефицита кальция и альбумина в раннем периоде заболевания потенциально способствует связыванию и нейтрализации избытка свободных ненасыщенных жирных кислот, что может предотвратить их пагубное воздействие [57].

В настоящее время не получено точных данных о взаимосвязи гипокальциемии и дефицита витамина D у пациентов с COVID-19. Так, J. Sun и соавт. установлена положительная корреляция уровня кальция и витамина D ($p=0,004$), в то же время, по нашим данным, убедительной ассоциации между кальциемией и уровнем 25(OH)D не обнаружено ($p=0,061$) [42, 43]. Вероятно, дефицит витамина D не является причиной развития острой гипокальциемии у пациентов с COVID-19, однако вопрос о том, может ли он быть способствующим фактором, требует дальнейшего исследования.

Ключевая роль в минеральном обмене отведена кальций-чувствительному рецептору (CaSR) [58]. Показано, что CaSR экспрессируется в легких плода человека и участвует в формировании респираторной системы. У взрослого CaSR обнаружен в гладких миоцитах дыхательных путей и эпителии бронхов. В исследованиях продемонстрирована сверхэкспрессия данного рецептора у пациентов с бронхиальной астмой, что приводит к бронхообструкции.

Респираторные инфекции и витамин D

Пик острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) чаще всего приходится на осенне-зимний период [59]. Вклад в сезонность ОРВИ вносит снижение инасоляции и, следовательно, падение концентраций витамина D в сыворотке крови [60, 61]. В пользу этой гипотезы выступают, например, W. Grant и соавт., которые выявили наличие сильной обратной корреляции между уровнем ультрафиолетового облучения в регионе и смертностью от пандемии испанки в 1918–1919 гг. [62]. Также дефицит витамина D связывают с более высоким риском респираторно-синциальной вирусной инфекции, туберкулеза и гриппа [61, 63], он же является одним из факторов риска развития острого респираторного дистресс-синдрома [64].

Тем не менее однозначного ответа на вопрос, является ли недостаточность/дефицит витамина D фактором, предрасполагающим к ОРВИ, в настоящее время нет. Согласно ряду исследований целевой уровень витамина D может быть профилактикой ОРВИ у детей и взрослых [65, 66], особенно у пожилых [67]. Этот эффект витамина D, по всей видимо-

Таблица 1. Исследования о гипокальциемии при COVID-19
Table 1. Studies on hypocalcemia in COVID-19

	L. di Filippo [37]	L. di Filippo [46]	F. Sappellini [47]	J. Liu [38]	J. Sun [42]	Y. Wu [41]	G. Lippi [39]	V. Torres [40]	И.С. Маганева [43]
Основные характеристики	n=531, все COVID-19+* и +20 не-COVID-19*	n=40, 20 COVID-19 и +20 не-COVID-19*	n=585, 420 COVID-19+ и 165 не-COVID-19**	n=107, все COVID-19+, 2 группы с гипо- и нормокальциемией*	n=241, все COVID-19+, 3 группы по уровню кальция (≤2,0 ммоль/л, 2,0–2,2, >2,2 ммоль/л)*	n=125, все COVID-19+, 2 группы по длительности госпитализации (< и >14 дней)**	n=140, все COVID-19+**	n=316, все COVID-19+, 2 группы с гипо- и нормокальциемией**	n=193, все COVID-19+, группы по SpO ₂ , степени поражения легких, уровню ИЛ-6***
Исследуемые параметры	Са ион., Са с коррекцией на рН	Са ион., Са ион. с коррекцией на рН	Са общ. и Са ион.	Са общ., Са скорр. на альбумин	Са общ.	Са общ.	Са общ.	Са скорр.	Са общ., Са скорр.
Гипокальциемия, уровень Са	<1,18 ммоль/л	<1,18 ммоль/л	–	Са скорр. <2,15 ммоль/л	<2,2 ммоль/л	Са общ. <2,2 ммоль/л	–	Са скорр. <8,5 мг/дл	Са скорр. <2,15 ммоль/л
Выводы исследования	Гипокальциемия у 82% пациентов Гипокальциемия – не-зависимый фактор риска госпитализации (p<0,001)	У пациентов с COVID-19 уровни Са статистически ниже по сравнению с не-COVID-19 (1,11 ммоль/л vs 1,18 ммоль/л; p=0,02) В группе COVID-19+ гипокальциемия статистически чаще (p=0,022)	Пациенты с COVID-19 имели более низкий Са общ. и Са ион., чем пациенты с другими пневмониями (2,14 ммоль/л vs 2,27 ммоль/л и 1,12 ммоль/л vs 1,17 ммоль/л соответственно; p<0,0001)	Пациенты с плохим прогнозом (летальный исход, перевод в БИТ и на искусственную вентиляцию легких) имели более низкий Са, чем пациенты с относительно благоприятным прогнозом (2,01 ммоль/л vs 2,10 ммоль/л соответственно; p<0,001)	Значимо выше смертность и рински полиорганоного поражения у пациентов с гипокальциемией Положительная корреляция уровня Са с витамином D (p=0,004)	Гипокальциемия – независимый фактор риска длительной госпитализации >14 дней (ОШ 3,3, 95% ДИ 1,4–7,9; p=0,007)	Достоверно более низкие значения Са у пациентов с тяжелым течением COVID-19 -0,2 ммоль/л (95% ДИ, -0,25–0,20)	Пациентам с гипокальциемией чаще необходимы перевод в БИТ (42% vs 26%; p=0,005), терапия кислородом с высокой скоростью потока (49% vs 32%; p=0,01)	У пациентов из групп с SpO ₂ <93%, с более тяжелым поражением легких по данным компьютерной томографии, повышенным уровнем ИЛ-6 (≥10 пг/мл) отмечалось более выраженное снижение Са (p<0,001) Ассоциации уровня Са общ. с витамином D не обнаружено (p=0,061)

Примечание. Са ион. – кальций ионизированный; Са общ. – кальций общий; Са скорр. – кальций скорректированный; рН – уровень кислотности; SpO₂ – уровень кислорода в крови; *критерий исключения: хроническая болезнь почек, использование препаратов, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен; **критерий исключения: препараты, влияющие на фосфорно-кальциевый обмен, не учитывались; ***критерий исключения: заболевания околощитовидных желез, использование препаратов, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен, снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м².

сти, обусловлен его ролью в функционировании иммунитета [68], в частности, противовирусного [69].

В то же время из 5 крупных рандомизированных клинических исследований [66, 70–73], проведенных в странах Азии и посвященных оценке влияния приема витамина D на вероятность заболевания сезонным гриппом, искомые закономерности подтвердились только в 2 [72, 73]. Дозы и режим приема препаратов витамина D с целью профилактики ОРВИ не определены. По результатам крупного мета-анализа ($n=10933$), лишь регулярный ежедневный или еженедельный прием препаратов витамина D (в дозировках от 800 до 2000 МЕ) снижал риск острых респираторных инфекций в отличие от болюсного насыщения в дозировках более 30 000 МЕ [74].

COVID-19 и витамин D

В ноябре 2020 г. опубликован крупный метаанализ ($n=372\ 332$ человек, из них 8176 с COVID-19) о частоте дефицита витамина D у пациентов с COVID-19 и связи с тяжестью заболевания [75]. Данных о наличии достоверной ассоциации между концентрацией витамина D менее 50 нмоль/л и заболеваемостью COVID-19 не получено (отношение шансов – ОШ 1,35; 95% доверительный интервал – ДИ 0,80–1,88; $I^2=83,0\%$), однако концентрация витамина D менее 75 нмоль/л ассоциировалась с повышением количества госпитализаций по поводу COVID-19 (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,41–2,21; $I^2=0,0\%$), и этот уровень соотносится с большей смертностью от COVID-19 (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,06–2,58; $I^2=59,0\%$) [75].

По результатам анализа данных национального Биобанка в Великобритании, ассоциации между концентрацией

25(OH)D и заболеваемостью также не выявлено [76]. В то же время имеются работы, согласно которым насыщение витамином D снижает риск заболевания и смертности от COVID-19 [5, 77, 78].

Большой резонанс вызвали гипотезы, касающиеся большего распространения COVID-19 в Северном полушарии [79, 80]. В США наблюдается похожая закономерность: по данным университета Джона Хопкинса, летальность от COVID-19 возрастает с увеличением широты, на которой расположен штат. Кумулятивная смертность в северных штатах оказалась выше, чем в южных, от 30 до 40-й широты (6,0% vs 3,5%; $p<0,001$) [81]. Однако представленные данные не учитывают введенных в различных странах (и штатах) карантинных мер, охват населения тестированием и иные факторы, которые могут влиять на анализ имеющихся сведений [82].

Заключение

Регуляция минерального обмена тесно переплетена с функционированием иммунной системы, ответом организма на вирусные инфекции дыхательных путей и, в частности, с заболеваемостью и течением COVID-19. Дальнейшие исследования позволят уточнить патогенез этих процессов и, вероятно, обнаружат потенциальные мишени для новых стратегий терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

БИТ – блок интенсивной терапии

ДИ – доверительный интервал

ИЛ – интерлейкин

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОШ – отношение шансов

ПТТ – паратиреоидный гормон

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

ФРФ-23 – фактор роста фибробластов 23

CaSR – кальций-чувствительный рецептор

PTH1-R – рецепторы паратормона

Tregs – регуляторные Т-клетки

VDR – рецепторы витамина D

1,25(OH)2D – активная форма витамина D (кальцитриол)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Geara AS, Castellanos MR, Bassil C, et al. Effects of parathyroid hormone on immune function. *Clin Dev Immunol.* 2010;2010:418695. DOI:10.1155/2010/418695
- Yu M, D'Amelio P, Tyagi AM, et al. Regulatory T cells are expanded by Teriparatide treatment in humans and mediate intermittent PTH-induced bone anabolism in mice. *EMBO Rep.* 2018;19(1):156-71. DOI:10.15252/embr.201744421
- Martens P-J, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu AC. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients.* 2020;12(5):1248. DOI:10.3390/nu12051248
- Hsu Y-H, Chen HI. Acute respiratory distress syndrome associated with hypercalcemia without parathyroid disorders. *Chin J Physiol.* 2008;51(6):414-8.
- 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
- Chen P, Trummel C, Horton J, et al. Production of osteoclast-activating factor by normal human peripheral blood rosetting and nonrosetting lymphocytes. *Eur J Immunol.* 1976;6(10):732-6. DOI:10.1002/eji.1830061014
- Milhaud G, Labat ML. Thymus and osteopetrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1978;135:260-71.
- Yoneda T, Mundy GR. Monocytes regulate osteoclast-activating factor production by releasing prostaglandins. *J Exp Med.* 1979;150(2):338-50. DOI:10.1084/jem.150.2.338
- Terauchi M, Li J-Y, Bedi B, et al. T lymphocytes amplify the anabolic activity of parathyroid hormone through Wnt10b signaling. *Cell Metab.* 2009;10(3):229-40. DOI:10.1016/j.cmet.2009.07.010
- Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S. Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity.* 2013;38(3):414-23. DOI:10.1016/j.immuni.2013.03.002
- McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Parathyroid hormone enhances the transcript and polypeptide levels of insulin-like growth factor I in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone. *Endocrinology.* 1989;124(3):1247-53. DOI:10.1210/endo-124-3-1247
- Alexiewicz JM, Klinger M, Pitts TO, et al. Parathyroid hormone inhibits B cell proliferation: implications in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1990;1(3):236-44. DOI: 10.1681/ASN.V13236
- Jiang Y, Yoshida A, Ishioka C, et al. Parathyroid hormone inhibits immunoglobulin production without affecting cell growth in human B cells. *Clin Immunol Immunopathol.* 1992;65(3):286-93. DOI:10.1016/0090-1229(92)90159-1
- Emam AA, Mousa SG, Ahmed KY, Al-Azab AA. Inflammatory biomarkers in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Med Princ Pract.* 2012;21(3):249-53. DOI:10.1159/000334588
- Chertok-Shacham E, Ishay A, Lavi I, Luboshitzky R. Biomarkers of hypercoagulability and inflammation in primary hyperparathyroidism. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2008;14(12):CR628-32.

16. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys.* 2000;374(2):334-8. DOI:10.1006/abbi.1999.1605
17. Booth DR, Ding N, Parnell GP, et al. Cistromic and genetic evidence that the vitamin D receptor mediates susceptibility to latitude-dependent autoimmune diseases. *Genes Immun.* 2016;17(4):213-9. DOI:10.1038/gene.2016.12
18. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(5):R133-47. DOI:10.1530/eje-20-0665
19. Wei R, Christakos S. Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D. *Nutrients.* 2015;7(10):8251-60. DOI:10.3390/n7105392
20. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1287(1):45-58. DOI:10.1111/nyas.12129
21. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol.* 2007;179(4):2060-3. DOI:10.4049/jimmunol.179.4.2060
22. White JH. Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1-2):234-8. DOI:10.1016/j.jsbmb.2010.03.034
23. Cantorna MT, Snyder L, Lin Y-D, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients.* 2015;7(4):3011-21. DOI:10.3390/nu7043011
24. Amano Y, Komiya K, Makishima M. Vitamin D and periodontal disease. *J Oral Sci.* 2009;51(1):11-20. DOI:10.2334/josnusd.51.11
25. Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007;179(3):1634-47. DOI:10.4049/jimmunol.179.3.1634
26. Rossaint J, Oehmichen J, Van Aken H, et al. FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD. *J Clin Invest.* 2016;126(3):962-74. DOI:10.1172/jci83470
27. Masuda Y, Ohta H, Morita Y, et al. Expression of Fgf23 in activated dendritic cells and macrophages in response to immunological stimuli in mice. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(5):687-93. DOI:10.1248/bpb.b14-00276
28. D'Elia JA, Weinrauch LA. Calcium Ion Channels: Roles in Infection and Sepsis Mechanisms of Calcium Channel Blocker Benefits in Immunocompromised Patients at Risk for Infection. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2465. DOI:10.3390/ijms19092465
29. Zheng L, Hunter K, Gaughan J, Poddar S. Preadmission Use of Calcium Channel Blockers and Outcomes After Hospitalization With Pneumonia: A Retrospective Propensity-Matched Cohort Study. *Am J Ther.* 2017;24(1):e30-8. DOI:10.1097/mjt.0000000000000312
30. Lee C, Xu D-Z, Feketeova E, et al. Calcium entry inhibition during resuscitation from shock attenuates inflammatory lung injury. *Shock.* 2008;30(1):29-35. DOI:10.1097/shk.0b013e318145a589
31. Nieto-Torres JL, Verdía-Báguena C, Jimenez-Guardaño JM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology.* 2015;485:330-9. DOI:10.1016/j.virol.2015.08.010
32. Millet JK, Whittaker GR. Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. *Virology.* 2018;517:3-8. DOI:10.1016/j.virol.2017.12.015
33. Straus MR, et al. Ca²⁺ ions promote fusion of Middle East respiratory syndrome coronavirus with host cells and increase infectivity. *J Virol.* 2020;94:e00426-20. DOI:10.1128/JVI.00426-20
34. Hoffmann HH, Schneider WM, Blomen VA, et al. Diverse Viruses Require the Calcium Transporter SPCA1 for Maturation and Spread. *Cell Host Microbe.* 2017;22(4):460-70.e5. DOI:10.1016/j.chom.2017.09.002
35. Pizzorno A, Terrier O, Nicolas de Lamballerie C, et al. Repurposing of Drugs as Novel Influenza Inhibitors From Clinical Gene Expression Infection Signatures. *Front Immunol.* 2019;10:60. DOI:10.3389/fimmu.2019.00060
36. Fujioka Y, Nishide S, Ose T, et al. A Sialylated Voltage-Dependent Ca(2+) Channel Binds Hemagglutinin and Mediates Influenza A Virus Entry into Mammalian Cells. *Cell Host Microbe.* 2018;23(6):809-18.e5. DOI:10.1016/j.chom.2018.04.015
37. Di Filippo L, Formenti AM, Rovere-Querini P, et al. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. *Endocrine.* 2020;68(3):475-8. DOI:10.1007/s12020-020-02383-5
38. Liu J, Han P, Wu J, et al. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients. *J Infect and Public Health.* 2020;13(9):1224-8. DOI:10.1016/j.jiph.2020.05.029
39. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem.* 2020;57(3):262-5. DOI:10.1177/0004563220922255
40. Torres B, Alcubilla P, González-Cordón A, et al. Impact of low serum calcium at hospital admission on SARS-CoV-2 infection outcome. *Int J Infect Dis.* 2020;104:164-8. DOI:10.1016/j.ijid.2020.11.207
41. Wu Y, Hou B, Liu J, et al. Risk Factors Associated With Long-Term Hospitalization in Patients With COVID-19: A Single-Centered, Retrospective Study. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:315. DOI:10.3389/fmed.2020.00315
42. Sun JK, Zhang WH, Zou L, et al. Serum calcium as a biomarker of clinical severity and prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Aging (Albany NY).* 2020;12(12):11287-95. DOI:10.18632/aging.103526
43. Маганева И.С., Еремкина А.К., Бибик Е.Е., и др. Статус минерального обмена у пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар. *Профилактическая медицина.* 2020;23(8):64-73 [Maganeva IS, Eremkina AK, Bibik EE, et al. Status of mineral metabolism in patients with COVID-19 on admission to the hospital. *Profilakticheskaja meditsina.* 2020;23(8):64-73 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20202308164
44. Nijjer S, Ghosh AK, Dubrey SW. Hypocalcaemia, long QT interval and atrial arrhythmias. *BMJ Case Rep.* 2010;2010:bcr0820092216. DOI:10.1136/bcr.08.2009.2216
45. Zivin JR, Gooley T, Zager RA, Ryan MJ. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J kidney Dis.* 2001;37(4):689-98. DOI:10.1016/s0272-6386(01)80116-5
46. Di Filippo L, Formenti AM, Doga M, et al. Hypocalcemia is a distinctive biochemical feature of hospitalized COVID-19 patients. *Endocrine.* 2021;71:9-13. DOI:10.1007/s12020-020-02541-9
47. Cappellini F, Brivio R, Casati M, et al. Low levels of total and ionized calcium in blood of COVID-19 patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2020;58(9):171-3. DOI:10.1515/cclm-2020-0611
48. Tao RJ, Luo X-L, Xu W, et al. Viral infection in community acquired pneumonia patients with fever: a prospective observational study. *J Thorac Dis.* 2018;10(7):4387-95. DOI:10.21037/jtd.2018.06.33
49. Zhang J, Zhao Y, Chen Y. Laboratory findings in patients with avian-origin influenza A (H7N9) virus infections. *J Med Virol.* 2014;86(5):895-8. DOI:10.1002/jmv.23780
50. Song S-Z, Liu H-Y, Shen H, et al. Comparison of serum biochemical features between SARS and other viral pneumonias. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2004;16(11):664-6.
51. Singh VP, Khatua B, El-Kurdi B. Hypocalcemia and hypoalbuminemia during COVID-19 infection: Opportunities for therapeutic intervention. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):1887. DOI:10.1016/j.jiph.2020.09.019
52. Singh VP, Khatua B, El-Kurdi B, et al. Mechanistic basis and therapeutic relevance of hypocalcemia during severe COVID-19 infection. *Endocrine.* 2020;70:461-2. DOI:10.1007/s12020-020-02530-y
53. di Filippo L, Formenti AM, Giustina A. Hypocalcemia: the quest for the cause of a major biochemical feature of COVID-19. *Endocrine.* 2020;70(3):463-4. DOI:10.1007/s12020-020-02525-9
54. El-Kurdi B, Khatua B, Rood C, et al. Mortality From Coronavirus Disease 2019 Increases With Unsaturated Fat and May Be Reduced by Early Calcium and Albumin Supplementation. *Gastroenterology.* 2020;159(3):1015-8.e4. DOI:10.1053/j.gastro.2020.05.057
55. Thomas T, Stefanoni D, Reisz JA, et al. COVID-19 infection alters kynurenine and fatty acid metabolism, correlating with IL-6 levels and renal status. *JCI Insight.* 2020;5(14):e140327. DOI:10.1172/jci.insight.140327
56. Khatua B, Yaron JR, El-Kurdi B, et al. Ringer's Lactate Prevents Early Organ Failure by Providing Extracellular Calcium. *J Clin Med.* 2020;9(1):263. DOI:10.3390/jcm9010263
57. Navina S, Acharya C, DeLany JP, et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med.* 2011;3(107):107ra110. DOI:10.1126/scitranslmed.3002573
58. Мокрышева Н.Г. Околощитовидные железы. Первичный гиперпаратиреоз. М.: Медицинское информационное агентство, 2019 [Mokrysheva NG. Okoloshchitovidnye zhelezy. Pervichnyi giperparatireoz. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2019 (in Russian)].

59. Hope-Simpson RE. The role of season in the epidemiology of influenza. *J Hyg (Lond)*. 1981;86(1):35-47. DOI:10.1017/s0022172400068728
60. Cannell JJ, Zaslouff M, Garland CF, et al. On the epidemiology of influenza. *Virology*. 2008;5:29. DOI:10.1186/1743-422X-5-29
61. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*; 2006;134(6):1129-40. DOI:10.1017/s0950268806007175
62. Grant WB, Giovannucci E. The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918–1919 influenza pandemic in the United States. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(4):215-9. DOI:10.4161/derm.1.4.9063
63. Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr*. 2011;106(9):1433-40. DOI:10.1017/s0007114511001991
64. Dancer RC, Parekh D, Lax S, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*. 2015;70(7):617-24. DOI:10.1136/thoraxjnl-2014-206680
65. Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect Dis*. 2015;15:487. DOI:10.1186/s12879-015-1196-1
66. Loeb M, Dang AD, Thiem VD, et al. Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial. *Influenza Other Respi Viruses*. 2019;13(2):176-83. DOI:10.1111/irv.12615
67. Kühn J, Trotz P, Stangl GI. Prevalence of vitamin D insufficiency and evidence for disease prevention in the older population. *Z Gerontol Geriatr*. 2018;51(5):567-72. DOI:10.1007/s00391-018-1390-z
68. Gois PHF, Ferreira D, Olenki S, Seguro AC. Vitamin D and Infectious Diseases: Simple Bystander or Contributing Factor? *Nutrients*. 2017;9(7):651. DOI:10.3390/nu9070651
69. Zdrenghea MT, Makrinioti H, Bagacean C, et al. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol*. 2017;27(1). DOI:10.1002/rmv.1909
70. Urashima M, Mezawa H, Noya M, Camargo CA. Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic: A randomized controlled trial. *Food Funct*. 2014;5(9):2365-70. DOI:10.1039/c4fo00371c
71. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1255-60. DOI:10.3945/ajcn.2009.29094
72. Zhou J, Du J, Huang L, et al. Preventive effects of Vitamin D on seasonal influenza a in infants: A multicenter, randomized, open, controlled clinical trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(8):749-54. DOI:10.1097/inf.0000000000001890
73. Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, et al. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper Respiratory Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;4;25(6):1088-95. DOI:10.1093/ibd/izy346
74. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. DOI:10.1136/bmj.i6583
75. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;1-9. DOI:10.1080/10408398.2020.1841090
76. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):561-5. DOI:10.1016/j.dsx.2020.04.050
77. 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
78. McCartney DM, Byrne DG. Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against COVID-19. *Ir Med J*. 2020;113(4):58.
79. Panarese A, Shahini E. Letter: COVID-19, and vitamin D. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(10):993-5. DOI:10.1111/apt.15752
80. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA. Letter: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35° North supports vitamin D as a factor determining severity. Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(2):412-3. DOI:10.1111/apt.15823
81. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection?. *Med Drug Discov*. 2020;6:100041. DOI:10.1016/j.medidd.2020.100041
82. Garg M, Al-Ani A, Mitchell H, Hendy P, Christensen B. Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North-supports vitamin D as a factor determining severity. Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(12):1438-9. DOI:10.1111/apt.15796

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2021



OMNIDOCTOR.RU