УДК 616.98:578.834COVID19]-036.1:577.161.2-022.252
https://doi.org/10.31612/2616-4868.4.2025.12

ВПЛИВ ДЕФІЦИТУ АБО НЕДОСТАТНОСТІ ВІТАМІНУ D НА СТУПІНЬ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ШПИТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

Ольга А. Голубовська, Кирило О. Чалий, Олександра В. Безродна, Анастасія О. Голубовська

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Резюме

Вступ. Серед факторів ризику тяжкого, ускладненого перебігу коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) все більшу увагу привертає потенційна роль дефіциту або недостатності вітаміну D.
Мета. Проаналізувати частоту виявлення дефіциту або недостатності вітаміну D у шпиталізованих пацієнтів із лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19 в залежності від ступеня тяжкості перебігу захворювання.
Матеріали та методи. Було проведено ретроспективний аналіз медичних записів 118 пацієнтів із COVID-19 (діагноз підтверджений методом ПЛР або експрес-тестом на якісне визначення антигену вірусу), які знаходились на стаціонарному лікуванні у приватній клініці «Оберіг» у 2020-2021 роках. Усім хворим проводилося визначення рівня вітаміну D – 25(OH)D3 з наступним аналізом частоти виявлення дефіциту або недостатності вітаміну D в залежності від тяжкості перебігу захворювання.
Результати. Встановлено, що у 73,7% (n=87) пацієнтів був наявний дефіцит або недостатність вітаміну D; частота серед жінок склала 79,2% (n=48), серед чоловіків – 70,0% (n=49). Дефіцит або недостатність вітаміну D спостерігалися: у 76,8% (n=33) пацієнтів із перебігом хвороби середньої тяжкості; у 66,7% (n=30) пацієнтів із важким або критичним перебігом хвороби; у 80,0% (n=24) пацієнтів, які померли. Частота летальних випадків (ЧЛВ) серед пацієнтів із нормальним рівнем вітаміну D склала 19,4% (95% ДІ 7,2-35,6) проти 27,6% (95% ДІ 18,6-37,5) серед пацієнтів із дефіцитом або недостатністю вітаміну D. ЧЛВ серед пацієнтів вікової групи старше 65 років із нормальним рівнем вітаміну D продемонструвала результат 30,0% (95%ДІ 4,8-65,0), проте у пацієнтів із дефіцитом/недостатністю вітаміну D вона виявилась приблизно у 1,5 рази вищою та становила 44,7% (95%ДІ 29,0-61,1).
Висновки. Відповідно до отриманих результатів, частота виявлення дефіциту або недостатності вітаміну D серед шпиталізованих пацієнтів із лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19 складає 73,7%. Проте при проведенні множинного порівняння не встановлено залежності між віком пацієнтів та частотою виявлення низького рівня вітаміну D в основній вибірці та окремо у чоловіків та жінок. Також не було виявлено статистично значущої відмінності рівня вітаміну D у пацієнтів із дефіцитом або недостатністю вітаміну D у кластерах за ступенем тяжкості перебігу хвороби. Було відмічено збільшення у 1,5 раза частоти летальних випадків серед пацієнтів вікової групи старше 65 років з дефіцитом/недостатністю вітаміну D порівняно з пацієнтами із нормальним рівнем вітаміну D, що може вказувати на важливість профілактики дефіциту та недостатності вітаміну D у попередженні тяжкого перебігу захворювання.

Ключові слова: **COVID-19, недостатність вітаміну D, дефіцит вітаміну D, тяжкість перебігу захворювання, частота летальних випадків**

ВСТУП

Пандемія коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19), спричинена збудником SARS-CoV-2, почала швидко поширюватися по всьому світу у 2020 році, вплинувши на якість життя сотень мільйонів людей і спричинивши смерть сотень тисяч людей. Так, станом на 1 лютого 2025 року зафіксовано понад 777 мільйонів випадків інфікування і понад 7,1 мільйонів смертей [1, 2]. Як наслідок, системи охорони здоров'я стикнулися з величезним впливом як на здоров'я людей, так і на економіку в усьому світі, що стало

найгіршим та найтяжчим викликом із часів пандемії іспанського грипу 1918 року [2, 3].

На сьогодні встановлено основні фактори ризику, які можуть сприяти більш тяжкому перебігу захворювання, а отже скеруванню пацієнта на стаціонарне лікування. До них слід віднести онкологічні та цереброваскулярні захворювання, хронічну хворобу нирок (особливо у пацієнтів, що перебувають на гемодіалізі), хронічні захворювання легень в анамнезі (бронхоектатична хвороба, хронічні обструктивні захворювання легень, легенева емболія, легенева гіпертензія, бронхіальна астма), хронічні захворювання печінки (цироз, аутоімунний гепатит, алкогольна хвороба печінки, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінка), цукровий діабет I та II типу, муковісцидоз, захворювання серця (серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, кардіоміопатії), імунодефіцитні стани (ВІЛ-інфекція), ожиріння (індекс маси тіла ≥30), паління, вагітність, прийом кортикостероїдних або інших імуносупресивних препаратів [4, 5].

Останнім часом все більше уваги приділяється розумінню ролі вітаміну D в імунній відповіді на SARS-CoV-2 [6, 7, 8, 9]. Серед ймовірних механізмів, які можуть пояснити, яким чином вітамін D здатний протидіяти COVID-19, розглядається декілька провідних – вплив на імунну та ренін-ангіотензин-альдостеронову системи.

Відомо, що вітамін D зв'язується з ядерним рецептором вітаміну D (VDR), який експресується на різних клітинах імунної системи (високий рівень відзначено у дендритних клітинах (антиген-презентуючих), макрофагах, Т (CD4+ і CD8+) та В-лімфоцитах). З точку зору впливу на вроджений імунітет кальцитріол підвищує фагоцитарну активність макрофагів, сприяє протизапальному ефекту шляхом збільшення утворення ІЛ-10 та зменшення продукції прозапальних маркерів (TNFα, ІЛ-1β, ІЛ-6, ЦОГ-2), призводить до зменшення продукції прозапальних цитокінів інфікованими нейтрофілами. Ефекти впливу на набутий імунітет включають модулювання активності Т-лімфоцитів шляхом зменшення проліферації аутореактивних Т-клітин (відповідають за формування аутоімунних реакцій) та збільшення проліферації регуляторних Т-клітин; експресування VDR В-лімфоцитами індукує апоптоз активованих В-лімфоцитів, що сприяє зменшенню генерації плазматичних клітин та В-лімфоцитів, які зазнали феномену перемикання класів антитіл без порушення їх диференціації та збільшує продукцію В-лімфоцитами ІЛ-10 [10, 11].

Враховуючи тропність збудника коронавірусної хвороби 2019 до рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту 2, іншим можливим механізмом впливу вітаміну D на перебіг коронавірусної хвороби розглядається його взаємодія з ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (РААС). На сьогодні встановлено, що вітамін D є потужним супресором вироблення реніну. Низький рівень вітаміну D у плазмі крові призводить до збільшення синтезу реніну, що, в свою чергу, сприяє надмірній активації РААС і збільшенню продукції ангіотензину II. Як наслідок, ангіотензин II зв'язується з ангіотензиновим рецептором I типу, що призводить до скорочення гладкої мускулатури бронхів, проліферації фібробластів в легенях, апоптозу альвеолярних епітеліальних клітин, підвищення проникності судин у легеневій тканині, а також до гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [8, 12].

Відповідно до опублікованих результатів систематичного огляду та метааналізу обсерваційних досліджень ролі дефіциту/недостатності вітаміну D на перебіг COVID-19 були встановлені наступні закономірності [13]:

- у D-CIMA метааналізі 10 з 11 досліджень був встановлений сильний позитивний зв'язок між низьким рівнем вітаміну D (25(OH)D <20 нг/мл або <50 ммоль/мл) та ризиком інфікування COVID-19;

- метааналіз D-CSMA (проаналізовано результати 13 досліджень) виявив у всіх дослідженнях, окрім одного, сильний позитивний зв'язок низького рівня вітаміну D та тяжкого перебігу COVID-19;

- у D-CMMA метааналізі (включав результати 8 досліджень) в половині досліджень був встановлений зв'язок між низьким рівнем вітаміну D та летальністю від COVID-19.

Також слід відзначити збільшення кількості досліджень, присвячених вивченню питання зв'язку дефіциту/недостатності вітаміну D та ризику розвитку синдрому long COVID [14, 15, 16].

МЕТА

Метою роботи було проаналізувати частоту виявлення дефіциту або недостатності вітаміну D у шпиталізованих пацієнтів із лабораторно підтвердженим діагнозом коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) у залежності від ступеня тяжкості перебігу захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено ретроспективний аналіз медичних записів із порівняльною оцінкою даних 118 пацієнтів із COVID-19, які перебували на стаціонарному лікуванні у приватній клініці «Оберіг» у 2020-21 році у 2020-2021 роках. Усі пацієнти були шпиталізовані із лабораторно підтвердженою вірусною інфекцією SARS-CoV-2 методом ПЛР або експрес-тестом на якісне визначення антигену вірусу. Усім 118 хворим на момент

надходження до лікарні було лабораторно визначено рівень вітаміну D – 25(OH)D3.

Основна вибірка налічувала 118 пацієнтів із середнім віком 60,9±15,7 року (95% ДІ 58,1-63,8), серед яких 40,7% жінок (n=48) із середнім віком 62,1±15,1 року (95% ДІ 57,7-66,5) та 59,3% чоловіків (n=70) із середнім віком 60,1±16,1 року (95% ДІ 56,2-63,9).

За ступенем тяжкості перебігу захворювання COVID-19, яке спричинене коронавірусом SARS-CoV-2, було виділено три підгрупи для подальшого аналізу, зокрема: пацієнти середньої тяжкості (ПСТ) склали 36,5% (n=43), пацієнти у важкому та критичному стані (ПВКС) склали 38,1% (n=45) та померлі пацієнти (ПП) склали 25,4% (n=30).

Статистичний аналіз наявних даних щодо об'єктів вибірки здійснювався за допомогою спеціалізованого статистичного програмного забезпечення MedStat v. 5.2 (Free Software Licence, Україна) та EZR on R Commander v. 1.64 (Free Statistical Software, Jichi Medical University, Japan). Перевірка розподілу на нормальність усіх кількісних даних була здійснена із застосуванням критерію Шапіро-Уілка. Для представлення описових статистичних характеристик мір центральної тенденції та мір розсіяння варіаційних рядів даних: (а) у разі відхилення гіпотези про нормальність розподілу – дані наводяться із зазначенням величини медіани (Me) та міжквартильного розмаху, тобто Me (Q_1; Q_3); (б) у разі прийняття гіпотези про нормальність розподілу – дані наводяться із зазначенням величини середнього арифметичного (M) та середнього квадратичного відхилення (SD), тобто (M±SD). Також було розраховано 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Для визначення статистичної значущості відмінностей у випадках порівняння двох незалежних груп застосовувався U-критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні, а при множинних порівняннях трьох вибірок (у випадку відмінності розподілу від нормального) застосовувався дисперсійний аналіз або ранговий однофакторний аналіз Краскела-Уолліса. Визначення довірчого інтервалу та частот для певних величин проведено із застосуванням методу кутового перетворення Фішера. При аналізі зв'язку між змінними застосовувався непараметричний кореляційний аналіз Спірмена (R). Статистично значущими вважатимемо відмінності характеристик об'єктів статистичного спостереження та/або кореляції між ними при рівні значущості $p<0,05$.

Було проаналізовано віковий розподіл у підгрупах за ступенем тяжкості перебігу хвороби. Розподіл за віком у підгрупі «Померлі» відрізняється від нормального на рівні значимості $p\leq0,01$, тому для всіх трьох підгруп наводяться медіанні значення та міжквартильний розмах Me (Q_1; Q_3). Розподіл виявився наступним: (а) вік ПСТ 56 (39; 64) з Min-Max: 24-83 років; (б) вік ПВКС 62 (52; 74) з Min-Max: 31-92 роки; (в) вік ПП 72 (63; 79) з Min-Max: 28-88 років. На Рис. 1 представлено діаграму розмаху вікового розподілу пацієнтів у підгрупах за ступенем тяжкості перебігу хвороби.

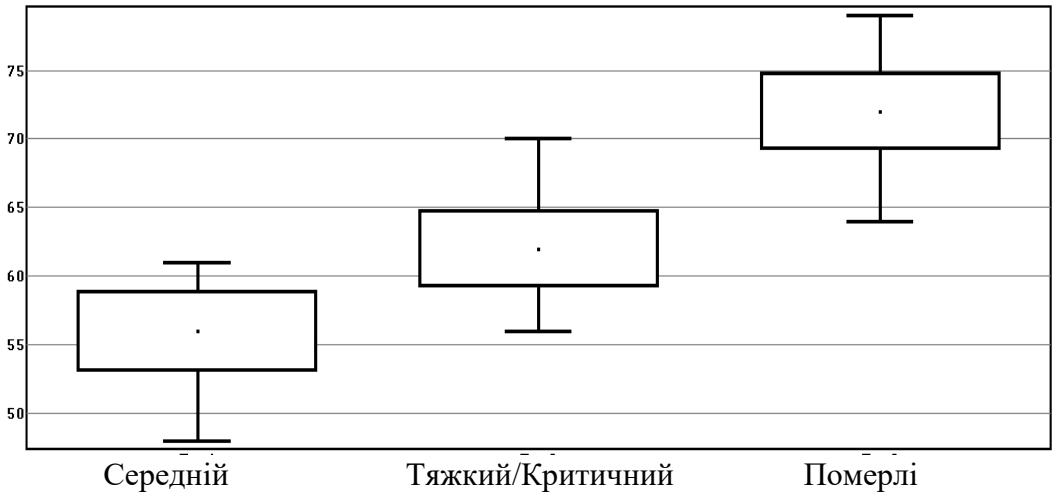


Рисунок 1. Діаграма розмаху вікового розподілу шпиталізованих пацієнтів із SARS-CoV-2 у підгрупах за ступенем тяжкості перебігу хвороби.

За результатами статистичного аналізу наявних даних при проведенні множинного порівняння виявлено відмінності центральних тенденцій вікового розподілу пацієнтів у підгрупах за ступенем тяжкості перебігу хвороби на рівні значимості $p<0,001$. Вік пацієнтів в підгрупі «Померлі» виявився найбільшим.

РЕЗУЛЬТАТИ

Проаналізовано частоти виявлення дефіциту та недостатності вітаміну D у всіх пацієнтів з вибірки (n=118) та окремо у жінок (n=48) та чоловіків (n=70) із врахуванням приналежності пацієнта до певної підгрупи за ступенем тяжкості перебігу захворювання COVID-19.

Ознакою дефіциту вітаміну D, за результатами лабораторних досліджень, вважалися показники рівня вітаміну D менші 20 нг/мл (або $20 \cdot 10^{-9}$ г/мл). Ознакою недостатності вітаміну D вважалися показники рівня від 20 нг/мл до 30 нг/мл. Нормальні показники рівня вітаміну D розташовуються в діапазоні від 30 до 100 нг/мл. У Таблиці 1 наведено дані щодо частоти виявлення дефіциту та недостатності вітаміну D в основній вибірці, яка загалом налічувала 118 пацієнтів.

Таблиця 1

Частоти виявлення дефіциту та недостатності вітаміну D серед шпиталізованих пацієнтів (n=118) із врахуванням приналежності до підгруп за ступенем тяжкості перебігу COVID-19

Всі пацієнти	Всього	%	Середній	%	Важкий/ Крит.	%	Померлі	%
	118		43		45		30	
Дефіцит	38	32,2	14	32,6	12	26,7	12	40,0
Недостатність	49	41,5	19	44,2	18	40,0	12	40,0
Норма	31	26,3	10	23,3	15	33,3	6	20,0

Встановлено, що у 73,7% (n=87) із загального числа пацієнтів була наявність дефіциту або недостатність вітаміну D. Дефіцит або недостатність вітаміну D (Д/Н_вітD) спостерігалися: (а) у 76,8% (n=33) пацієнтів із перебігом хвороби середньої тяжкості; (б) у 66,7% (n=30) пацієнтів із тяжким або критичним перебігом хвороби; (в) у 80,0% (n=24) пацієнтів, які померли внаслідок захворювання COVID-19.

Було проведено аналіз ризиків летальності від захворювання на COVID-19 у шпиталізованих пацієнтів (n=118), чоловіків та жінок, в залежності від наявності дефіциту або недостатності вітаміну D. Визначення вірогідного інтервалу із застосуванням методу кутового перетворення Фішера частоти летальних випадків (ЧЛВ) серед пацієнтів із нормальним рівнем вітаміну D (НР_вітD) продемонструвало результат 19,4% (95%ДІ 7,2-35,6), проте ЧЛВ у пацієнтів з Д/Н_вітD виявилась приблизно у 1,4 рази більшою та становить 27,6% (95%ДІ 18,6-37,5). Слід зазначити, при порівнянні ЧЛВ у пацієнтів з НР_вітD (n=31) та у пацієнтів з Д/Н_вітD (n=87) статистично значущої різниці ризиків наразі не виявлено (p=0,498), що може бути наслідком того, що наявної вибірки виявилось недостатньо для підтвердження ймовірної залежності частоти летальних випадків пацієнтів із COVID-19 від наявності дефіциту або недостатності вітаміну D.

Аналіз даних щодо частоти виявлення дефіциту та недостатності вітаміну D в групі пацієнтів жіночої статі (n=48) із врахуванням приналежності пацієнта до певної підгрупи за ступенем тяжкості перебігу захворювання COVID-19 дозволив встановити, що у 79,2% (95%ДІ 66,3-89,6) пацієнток-жінок був наявний Д/Н_вітD (n=38). Дефіцит або недостатність вітаміну D спостерігалися: (а) у 72,2% (n=13) пацієнток із перебігом хвороби середньої тяжкості; (б) у 82,4% (n=14) пацієнток із важким або критичним перебігом хвороби; (в) у 84,6% (n=11) пацієнток, які померли у наслідок внаслідок захворювання COVID-19.

Частота летальних випадків (ЧЛВ) серед шпиталізованих пацієнток-жінок із нормальним рівнем вітаміну D (НР_вітD) становила 20,0% (95%ДІ 1,1-53,6), проте ЧЛВ у жінок із Д/Н_вітD виявилась значно більшою та становить 28,9% (95%ДІ 15,4-44,7). Ймовірно, через обмеженість вибірки, при формальному порівнянні ЧЛВ у пацієнток-жінок із НР_вітD (n=10) та з Д/Н_вітD (n=38) статистично значущої різниці ризиків наразі не було виявлено (p=0,866).

На Рис. 2 представлено діаграму розсіяння вікового розподілу та рівнів вітаміну D шпиталізованих пацієнтів жіночої статі. Координати точок діаграми відповідають віку та рівню вітаміну D для кожної пацієнтки.

У досліджуваній групі пацієнтів жіночої статі (n=48), при проведенні перевірки із застосуванням показника рангової кореляції Спірмена, не виявлено кореляційного зв'язку (R_o=0, p>0,05) між віком пацієнток та рівнем вітаміну D.

Аналіз даних щодо частоти виявлення дефіциту та недостатності вітаміну D (Д/Н_вітD) в групі пацієнтів чоловічої статі (n=70) із врахуванням приналежності пацієнта до певної підгрупи за ступенем тяжкості перебігу захворювання COVID-19 дозволив встановити, що у 70,0% (95%ДІ 58,6-80,3) пацієнтів-чоловіків був наявний Д/Н_вітD (n=49). Дефіцит або недостатність вітаміну D спостерігалися: (а) у 80,2% (n=20) пацієнтів із перебігом хвороби середньої тяжкості; (б) у 57,2% (n=16) пацієнтів із тяжким або критичним перебігом хвороби; (в) у 76,5% (n=13) пацієнтів, які померли внаслідок захворювання COVID-19.

Частота летальних випадків (ЧЛВ) серед шпиталізованих пацієнтів-чоловіків із нормальним рівнем вітаміну D (НР_вітD) становила 19,0% (95%ДІ 4,9-39,5), проте у чоловіків з Д/Н_вітD, як і у жінок, ЧЛВ виявилась значно більшою та становить 26,5% (95%ДІ 15,0-40,0). Як і у випадку із пацієнтами-жінками, через обмеженість вибірки, при формальному порівнянні ЧЛВ у пацієнтів-чоловіків з НР_вітD (n=21) та з Д/Н_вітD (n=49) статистично значущої різниці ризиків наразі не було виявлено (p=0,713).

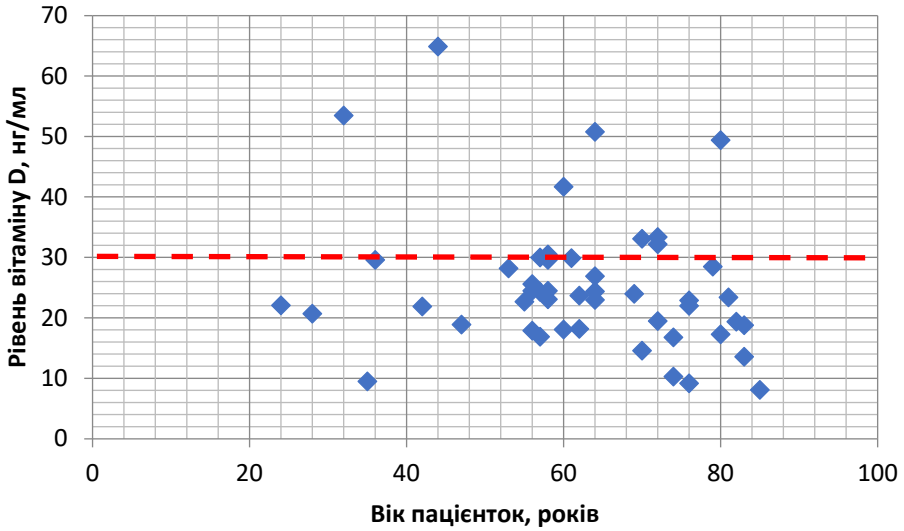


Рисунок 2. Діаграма розсіяння віку та рівня вітаміну D шпиталізованих пацієнтів жіночої статі (n=48). Пунктиром позначена границя норми рівня вітаміну D 30 нг/мл.

На Рис. 3 представлено діаграму розсіяння вікового розподілу та рівнів вітаміну D пацієнтів чоловічої статі. Координати точок діаграми відповідають віку та рівню вітаміну D для кожного пацієнта.

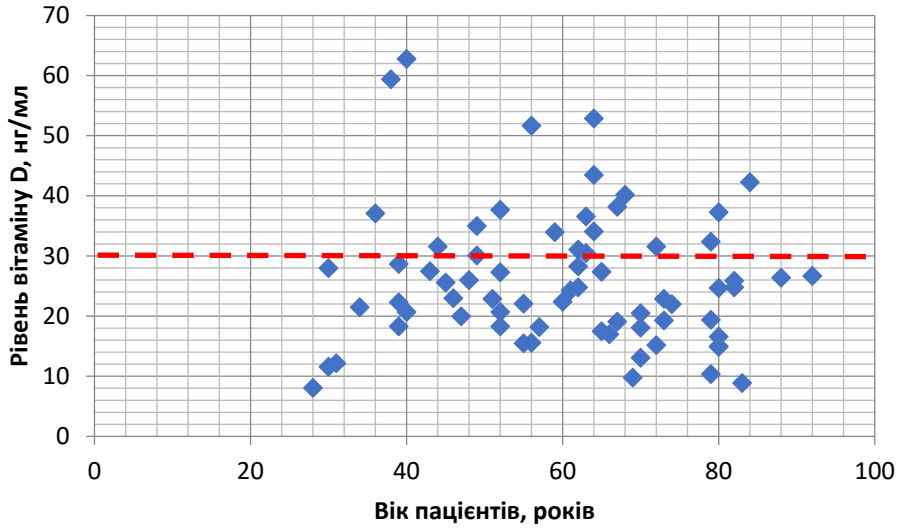


Рисунок 3. Діаграма розсіяння віку та рівня вітаміну D шпиталізованих пацієнтів чоловічої статі (n=70). Пунктиром позначена границя норми рівня вітаміну D 30 нг/мл.

У досліджуваній групі пацієнтів чоловічої статі (n=70), при проведенні перевірки із застосуванням показника рангової кореляції Спірмена, не виявлено кореляційного зв'язку (R_o=0, p>0,05) між віком пацієнтів та рівнем вітаміну D.

Також було проаналізовано частоти виявлення дефіциту та недостатності вітаміну D у трьох вікових групах шпиталізованих пацієнтів, а саме: (1) до 50 років (<50), (2) від 50 до 65 років (50-65), (3) старше 65 років (65+) із врахуванням приналежності пацієнта до певної підгрупи за ступенем тяжкості перебігу хвороби COVID-19. Дані представлені у Таблиці 2.

Встановлено, що дефіцит або недостатність вітаміну D спостерігалися: (а) у 72,4% (n=21) шпиталізованих пацієнтів із вікової групи до 50 років; (б) у 68,3% (n=28) пацієнтів із вікової групи від 50 до 65 років; (в) у 79,2% (n=38) пацієнтів із вікової групи старше 65 років.

Також було проведено аналіз ризиків летальності від захворювання на COVID-19 у шпиталізованих пацієнтів (n=118), в контексті приналежності до певної вікової групи та в залежності від наявності дефіциту або недостатності вітаміну D (Д/Н_вітD). Визначення вірогідного інтервалу значень для частоти летальних випадків (ЧЛВ) серед пацієнтів вікової групи до 50 років із нормальним рівнем вітаміну D (НР_вітD) продемонструвало результат 0,0% (95%ДІ 0,0-21,4), а у пацієнтів з Д/Н_вітD становить 4,8% (95%ДІ 0,0-18,7). Статистично значимої різниці ЧЛВ не

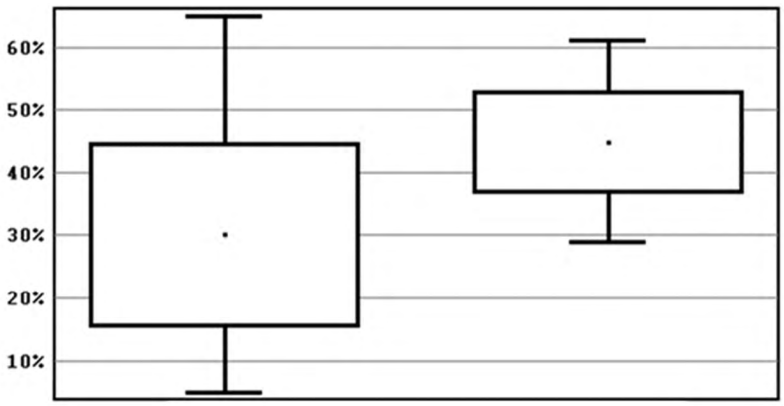
виявлено (p=0,642). Для пацієнтів вікової групи від 50 до 65 років із нормальним рівнем вітаміну D (НР_вітD) розрахунок вірогідного інтервалу ЧЛВ продемонстрував результат 23,1% (95%ДІ 3,9-51,8), а у пацієнтів з Д/Н_вітD становить 21,4% (95%ДІ 8,0-39,1). Статистично значимої різниці ЧЛВ також не виявлено (p=0,773).

Таблиця 2

Частоти виявлення дефіциту та недостатності вітаміну D серед шпиталізованих пацієнтів (n=118) із врахуванням приналежності до певної вікової групи

Рівень вітаміну D	Група <50, % (абс), n=29	Група 50-65, % (абс), n=41	Група 65+, % (абс), n=48
	Пацієнти із середнім ступенем тяжкості (n=43)		
Дефіцит	23,5 (4)	22 (4)	75 (6)
Недостатність	53 (9)	50 (9)	12,5 (1)
Норма	23,5 (4)	28 (5)	12,5 (1)
	100 (17)	100 (18)	100 (8)
	Пацієнти із тяжким або критичним ступенем (n=45)		
Дефіцит	18 (2)	21 (3)	35 (7)
Недостатність	46 (5)	43 (6)	35 (7)
Норма	36 (4)	36 (5)	30 (6)
	100 (11)	100 (14)	100 (20)
	Пацієнти, які померли (n=30)		
Дефіцит	0 (0)	11 (1)	55 (11)
Недостатність	100 (1)	56 (5)	30 (6)
Норма	0 (0)	33 (3)	15 (3)
	100 (1)	100 (9)	100 (20)

Визначення частоти летальних випадків серед пацієнтів вікової групи старше 65 років із нормальним рівнем вітаміну D (НР_вітD) продемонструвало результат 30,0% (95%ДІ 4,8-65,0), проте ЧЛВ у пацієнтів з Д/Н_вітD виявилась приблизно у 1,5 раза більшою та становить 44,7% (95%ДІ 29,0-61,1). На Рис. 4 представлено діаграму розмаху частоти летальних випадків серед шпиталізованих пацієнтів вікової групи старше 65 років із нормальним рівнем вітаміну D (НР_вітD) та дефіцитом або недостатністю вітаміну D (Д/Н_вітD).



НР_вітD Д/Н_вітD

Рисунок 4. Діаграма розмаху частоти летальних випадків серед шпиталізованих пацієнтів вікової групи старше 65 років із нормальним рівнем вітаміну D (НР_вітD) та дефіцитом або недостатністю вітаміну D (Д/Н_вітD).

Слід зазначити, при порівнянні ЧЛВ у пацієнтів старше 65 років з НР_вітD (n=3) та у пацієнтів з Д/Н_вітD (n=17) статистично значущої різниці ризиків наразі не виявлено (p=0,626), що зі значною ймовірністю є наслідком того, що наявної вибірки недостатньо для підтвердження можливого збільшення частоти летальних випадків пацієнтів вікової групи старше 65 років із COVID-19 від наявності дефіциту або недостатності вітаміну D.

Наступна частина дослідження має на меті виявлення можливого зв'язку дефіциту та недостатності вітаміну D та приналежності до певної підгрупи за ступенем тяжкості перебігу хвороби у жінок та чоловіків. Встановлено, що у 73,7% (n=87) із загального числа пацієнтів були наявність дефіциту або недостатність вітаміну D. Дескриптивна статистика рівня вітаміну D (в одиницях нг/мл, або 10^{-9} г/мл) у пацієнтів із дефіцитом або недостатністю вітаміну D у підгрупах за ступенем тяжкості перебігу хвороби наведена у Таблиці 3.

Таблиця 3

Значення рівнів 25(OH)D3 у пацієнтів із дефіцитом або недостатністю вітаміну D (n=87) у підгрупах за ступенем тяжкості перебігу COVID-19

Ступінь тяжкості	Всього n=87	Рівень вітаміну D, нг/мл		
		M ± SD	Min-Max	95% ДІ
Середній	33	21,2 ± 5,6	8,1-29,9	19,2-23,2
Тяжкий/Критичний	30	20,7 ± 5,4	8,9-29,6	18,6-22,7
Померлі	24	19,3 ± 5,8	8,1-28,5	16,8-21,7

На Рис. 5 представлено діаграму розмаху рівня вітаміну D у пацієнтів з дефіцитом або недостатністю вітаміну D у підгрупах за ступенем тяжкості перебігу хвороби.

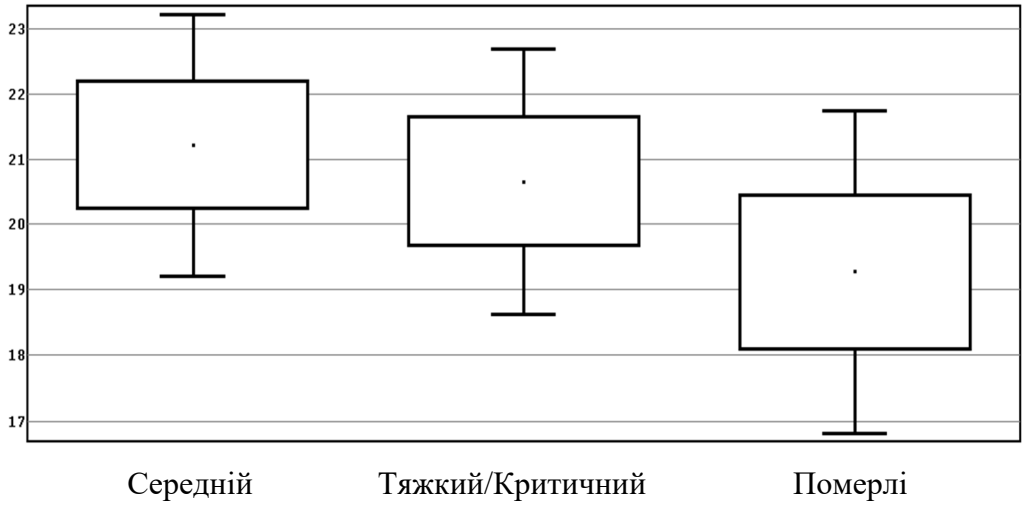


Рисунок 5. Діаграма розмаху рівня вітаміну D у пацієнтів з дефіцитом або недостатністю вітаміну D (n=87) у підгрупах за ступенем тяжкості перебігу хвороби.

За результатами статистичного аналізу наявних даних при проведенні множинного порівняння (із застосуванням дисперсійного аналізу) не виявлено статистично значущої відмінності рівня вітаміну D у пацієнтів з дефіцитом або недостатністю вітаміну D (n=87) у підгрупах за ступенем тяжкості перебігу хвороби (p=0,435).

Встановлено, що у 79,2% (n=38) із загального числа пацієнтів жіночої статі були наявні дефіцит або недостатність вітаміну D (Д/Н_вітD). Також було встановлено, що у 70,0% (n=49) із загального числа пацієнтів чоловічої статі був наявний Д/Н_вітD. Дескриптивна статистика рівня вітаміну D (в одиницях нг/мл, або 10^{-9} г/мл) у пацієнтів із дефіцитом або недостатністю вітаміну D жіночої статі та чоловічої статі у підгрупах за ступенем тяжкості перебігу хвороби наведена у Таблиці 4.

За результатами статистичного аналізу наявних даних при проведенні множинного порівняння (із застосуванням дисперсійного аналізу) не виявлено статистично значущої відмінності рівня вітаміну D у пацієнтів жіночої статі із дефіцитом або недостатністю вітаміну D (n=38) у підгрупах за ступенем тяжкості перебігу хвороби (p=0,623). Аналогічно, відмінностей не виявлено (p=0,564) у пацієнтів чоловічої статі з Д/Н_вітD (n=49).

Таблиця 4

Значення рівнів 25(OH)D3 у пацієнтів жіночої статі (n=38) та чоловічої статі (n=49) із дефіцитом або недостатністю вітаміну D у підгрупах за ступенем тяжкості перебігу COVID-19

Ступінь тяжкості	Жінки (з Д/Н_вітD) n=38	Рівень вітаміну D, нг/мл		Чоловіки (з Д/Н_вітD) n=49	Рівень вітаміну D, нг/мл	
		M±SD (95% ДІ)	Min-Max		M±SD (95% ДІ)	Min-Max
Середній	13	21,2 ± 5,6 (18,7-25,5)	9,5-29,9	20	20,6 ± 5,7* (18,0-23,3)	8,1-28,7
Тяжкий/Критичний	14	20,5 ± 5,9 (17,1-23,9)	9,2-29,6	16	20,8 ± 5,2* (18,1-23,6)	8,9-27,5
Померлі	11	19,9 ± 5,9 (15,9-23,9)	8,1-28,5	13	18,8 ± 6,0* (15,2-22,4)	9,8-28,3

* статистично значущої відмінності рівнів вітаміну D у жінок та чоловіків з Д/Н_вітD, у підгрупах за ступенем тяжкості перебігу хвороби COVID-19 не виявлено (p>0,05).

ДИСКУСІЯ

Незважаючи на значний прогрес у розумінні основних ланок патогенезу коронавірусної хвороби 2019, ймовірних факторів, які впливають на ризики набуття пацієнтом тяжкого, ускладненого перебігу захворювання, багато питань залишаються до кінця нез'ясованими [4, 5]. Так більшість опублікованих досліджень, присвячених ролі дефіциту та недостатності вітаміну D на наслідки COVID-19, вказують на сильний позитивний зв'язок низьких рівнів вітаміну D та ризиків інфікування, зростанням тяжкості перебігу захворювання та частоти летальних наслідків. Проте наявні результати досліджень, у яких подібна залежність не була встановлена [13]. Зазначені розбіжності даних можливо обумовлені різним дизайном досліджень, обсягом вибірки та співставністю пацієнтів, які були включені у дослідження.

Варто зазначити, що за нашими даними при проведенні множинного порівняння рівня вітаміну D у підгрупах за ступенем тяжкості перебігу хвороби, для всіх пацієнтів із дефіцитом або недостатністю вітаміну D та окремо для чоловіків та жінок, не було виявлено значущої відмінності. Проте, незважаючи на формальну недостатність статистичної значущості, є невеликі відмінності характеристик груп спостереження. Зокрема, виявлена в усіх випадках (див. Табл. 3-4) односпрямована різниця середніх значень рівня вітаміну D між підгрупами за ступенем тяжкості перебігу хвороби «Середній» та «Померлі», може бути важливою в контексті клінічної інтерпретації та планування подальших уточнюючих досліджень. В усіх трьох випадках, які представлені у Таблицях 3-4, середні значення рівня вітаміну D у підгрупі за ступенем тяжкості перебігу хвороби «Середній» виявилися на 9,8-11,1% вищими, ніж у підгрупі «Померлі». Наведені дані свідчать про ймовірну важливість профілактики дефіциту або недостатності вітаміну D в контексті покращення прогнозованого ступеня тяжкості перебігу захворювання COVID-19, яке спричинене коронавірусом SARS-CoV-2. Зовнішня валідність цього висновку по відношенню до профілактики схожих інфекційних захворювань, таких як коронавірусні інфекції родини Coronaviridae або інші вірусні респіраторні інфекції, потребує подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ

За результатами проведеного нами дослідження можна зробити наступні висновки:

1. Частота виявлення дефіциту або недостатності вітаміну D серед шпиталізованих пацієнтів із лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19 складає 73,7% (87 із 118).

2. При проведенні множинного порівняння не встановлено залежності між віком пацієнтів та частотою виявлення низького рівня вітаміну D в основній вибірці та окремо у чоловіків та жінок;

3. Не виявлено статистично значущої відмінності рівня вітаміну D у пацієнтів із дефіцитом або недостатністю вітаміну D у кластерах за ступенем тяжкості перебігу хвороби;

4. Встановлено, що середні значення рівня вітаміну D в групі «пацієнти середньої тяжкості» на 9,8-11,1% вищі за середні значення рівня вітаміну D у групі «померлі пацієнти», що може вказувати на важливість профілактики дефіциту та недостатності вітаміну D у попередженні тяжкого перебігу захворювання.

Перспективи подальших досліджень. Одним із напрямків подальших досліджень є вивчення ефективності призначення вітаміну D як у комплексі лікування хворих на COVID-19, так і з профілактичною метою, з подальшою оцінкою впливу на покращення прогнозованого ступеня тяжкості перебігу COVID-19.

ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ НОРМ

Дослідження виконано згідно зі стандартами, які викладені у Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні засади проведення наукових медичних досліджень за участю людини». Перед проведенням дослідження від усіх учасників було отримано інформовану згоду.

ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Дослідження виконано в рамках НДР кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Сучасні особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у дорослих в залежності від вакцинального статусу та застосування противірусної терапії». Державна реєстрація № 0124U001420. Конфлікт інтересів відсутній.

ВНЕСОК АВТОРІВ

Голубовська О. А.[E, F]

Чалий К. О.[C, D]

Безродна О. В.[A, B, D]

Голубовська А. А.[B]

REFERENCES

1. World Health Organization 2023 data.who.int, WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard > Cases [Dashboard]. https://data.who.int/dashboards/covid19/cases
2. Dhama, K., Nainu, F., Frediansyah, A., Yatoo, M. I., Mohapatra, R. K., Chakraborty, S., Zhou, H., Islam, M. R., Mamada, S. S., Kusuma, H. I., Rabaan, A. A., Alhumaid, S., Mutair, A. A., Iqhrammullah, M., Al-Tawfiq, J. A., Mohaini, M. A., Alsalman, A. J., Tuli, H. S., Chakraborty, C., & Harapan, H. (2023). Global emerging Omicron variant of SARS-CoV-2: Impacts, challenges and strategies. Journal of infection and public health, 16(1), 4-14. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.11.024
3. Otolorin, G. R., Oluwatobi, A. I., Olufemi, O. T., Esonu, D. O., Dunka, H. I., Adanu, W. A., Danjuma, F. A., Abiayi, D. C., Adegoke, V. A., Omoniwa, D. O., Oghenefega, O. N., & Mshelbwala, P. P. (2022). COVID-19 pandemic and its impacts on the environment: A global perspective. Narra J, 2(1), e72. https://doi.org/10.52225/narra.v2i1.72
4. Zhang, J. J., Dong, X., Liu, G. H., & Gao, Y. D. (2023). Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. Clinical reviews in allergy & immunology, 64(1), 90-107. https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5
5. Shumakov, O. V., Parkhomenko, O. M., & Golubovska, O. A. (2023). Optimization of the system for predicting the severity of the course of COVID-19 in hospitalized patients based on cardiovascular history, initial clinical status and surface ECG indicators. Ukrainian Journal of Cardiology, 30(5-6), 19-30. https://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.5-6.1930
6. Ali N. (2020). Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. Journal of infection and public health, 13(10), 1373-1380. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.021
7. Wang, H., Tao, L., Cui, L. et al (2024). Randomized trial of influence of vitamin D on the prevention and improvement of symptomatic COVID-19. Sci Rep 14, 20519. https://doi.org/10.1038/s41598-024-66267-8
8. Ghelani, D., Alesi, S., & Mousa, A. (2021). Vitamin D and COVID-19: An Overview of Recent Evidence. International journal of molecular sciences, 22(19), 10559. https://doi.org/10.3390/ijms221910559
9. Holick MF, Mazzei L, García Menéndez S, Martín Giménez VM, Al Anouti F, Manucha W (2023). Genomic or non-genomic? A question about the pleiotropic roles of Vitamin D in inflammatory-based diseases. Nutrients 15:767. https://doi.org/10.3390/nu15030767
10. Sartika, K.D., Gayatri, AAAY (2022). Signaling pathway of vitamin D, vitamin D receptor and autophagy in infection: a systematic review. Int J Adv Med., 9, 1046-1052.
11. Daneshkhah, A., Agrawal, V., Eshein, A., Subramanian, H., Roy, H. K., & Backman, V. (2020). Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients. Aging clinical and experimental research, 32(10), 2141-2158. https://doi.org/10.1007/s40520-020-01677-y
12. Bae, J. H., Choe, H. J., Holick, M. F., & Lim, S. (2022). Association of vitamin D status with COVID-19 and its severity: Vitamin D and COVID-19: a narrative review. Reviews in endocrine & metabolic disorders, 23(3), 579-599. https://doi.org/10.1007/s11154-021-09705-6
13. Kaya, M. O., Pamukçu, E., & Yakar, B. (2021). The role of vitamin D deficiency on COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Epidemiology and health, 43, e2021074. https://doi.org/10.4178/epih.e2021074
14. di Filippo L, Frara S, Nannipieri F, Cotellessa A, Locatelli M, Rovere Querini P, Giustina A (2023). Low vitamin D levels are associated with long COVID syndrome in COVID-19 survivors. J Clin Endocrinol Metab. https://doi.org/10.1210/clinem/dgad207.
15. Barrea, L., Verde, L., Grant, W. B., Frias-Toral, E., Sarno, G., Vetrani, C., Ceriani, F., Garcia-Velasquez, E., Contreras-Briceño, J., Savastano, S., Colao, A., & Muscogiuri, G. (2022). Vitamin D: A Role Also in Long COVID-19?. Nutrients, 14(8), 1625. https://doi.org/10.3390/nu14081625
16. Hikmet, R. G., Wejse, C., & Agergaard, J. (2023). Effect of Vitamin D in Long COVID Patients. International journal of environmental research and public health, 20(22), 7058. https://doi.org/10.3390/ijerph20227058

Abstract

IMPACT OF VITAMIN D DEFICIENCY OR INSUFFICIENCY ON THE SEVERITY OF COVID-19 IN HOSPITALIZED PATIENTS

Olga A. Golubovska, Kyrylo O. Chalyy, Oleksandra V. Bezrodna, Anastasiia A. Holubovska

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Introduction. Among the risk factors for severe, complicated course of coronavirus disease 2019 (COVID-19), the potential role of vitamin D deficiency or insufficiency is attracting increasing attention.
Aim. To analyze the frequency of detection of vitamin D deficiency or insufficiency in hospitalized patients with a laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19, depending on the severity of the disease.
Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of 118 patients with COVID-19 (diagnosis was confirmed by PCR or rapid test for qualitative determination of the virus antigen) who were inpatients at the private clinic «Oberig» during 2020-2021 was conducted. All patients underwent vitamin D level measurement (25(OH)D3), followed by analysis of the frequency of detection of vitamin D deficiency or insufficiency depending on the disease severity.
Results. It was found that 73.7% (n=87) of patients had a deficiency or insufficiency of vitamin D; the frequency among women was 79.2% (n=48) and among men – 70.0% (n=49). Vitamin D deficiency or insufficiency was observed: in 76.8% (n=33) of patients with a moderate course of the disease; in 66.7% (n=30) of patients with a severe or critical course of the disease; in 80.0% (n=24) of patients who died. The mortality rate (MR) among patients with normal vitamin D levels was 19.4% (95% CI 7.2-35.6) versus 27.6% (95% CI 18.6-37.5) among patients with vitamin D deficiency or insufficiency. The MR among patients aged 65 years and older with normal vitamin D levels was 30.0% (95% CI 4.8-65.0), but in patients with vitamin D deficiency/insufficiency it was approximately 1.5 times higher and equal to 44.7% (95% CI 29.0-61.1).
Conclusions. According to the results, the incidence of vitamin D deficiency or insufficiency among hospitalized patients with a laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19 is 73.7%. However, when conducting multiple comparisons, no relationship was found between the age of patients and the frequency of detection of low vitamin D levels in the main group and separately in men and women. Also, no statistically significant difference in vitamin D levels was found in patients with vitamin D deficiency or insufficiency in clusters according to the severity of the disease. A 1.5-fold increase in the frequency of deaths was noted among patients in the age group older than 65 years with vitamin D deficiency/insufficiency compared to patients with normal vitamin D levels, which may indicate the importance of the management vitamin D deficiency and insufficiency in preventing the severe course of COVID-19.

Keywords: **COVID-19, vitamin D deficiency, vitamin D insufficiency, disease severity, mortality rate**

Received: 30.01.2025
Accepted: 25.03.2025