

УДК 616.71-007.234-06:[616.98:578.834COVID-19]
DOI <https://doi.org/10.32782/pub.health.2024.2.4>

Бродська Еліна Вікторівна,
аспірантка кафедри соціальної медицини,
громадського здоров'я та управління охорони здоров'я
Дніпровського державного медичного університету
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7141-6625>

Макаренко Ольга Володимирівна,
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри соціальної медицини,
громадського здоров'я та управління охорони здоров'я
Дніпровського державного медичного університету
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8730-1081>

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНЕ ЗНАЧЕННЯ ОСТЕОПОРОЗУ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕННЯ НА ФОНІ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Актуальність. Глобальна пандемія істотно впливає на здоров'я пацієнтів із хронічними неінфекційними захворюваннями, до яких належить остеопороз, тому для встановлення механізмів розвитку патологій кісток, асоційованих із COVID-19, потрібні подальші детальні дослідження з одночасним тривалим спостереженням за пацієнтами, які були інфіковані SARS-CoV-2.

Мета роботи – визначити зміни показників мінерального обміну, асоційовані з COVID-19, оцінити їх вплив на зниження рівня кісткової маси й ризик розвитку остеопорозу.

Матеріали та методи: основні клініко-лабораторні показники й рівень мінерального статусу в крові пацієнтів із коронавірусною інфекцією в I добу госпіталізації.

Результати дослідження. Показано, що в більшості пацієнток (24 з 30 осіб; 80%) при надходженні до стаціонару спостерігався дефіцит вітаміну D, про що свідчив низький (<20 нг/мл) показник 25(OH) D. Також, згідно з даними рангового кореляційного аналізу, виявлена статистична тенденція до зворотного зв'язку між концентрацією сироваткового калію і фосфору й маркерами запалення, зокрема феритином і С-реактивним протеїном.

Висновки. Своєчасне виявлення гіпокальціємії та дефіциту вітаміну D з проведенням подальшої медикаментозної корекції сприятиме в подальшому запобіганню патологічній втраті кісткової тканини, спричиненої інфекцією SARS-CoV-2, що дасть змогу знизити прояви остеопорозу.

Ключові слова: остеопороз, жінки, гіпокальціємія, дефіцит вітаміну D, COVID-19.

Brodskaya E. V., Makarenko O. V. Medical and social significance of osteoporosis and its complications against the background of coronavirus infection

Topicality. The global pandemic significantly affects the health of patients with chronic non-communicable diseases, which include osteoporosis, therefore, to establish the mechanisms of development of bone pathologies associated with COVID-19, further detailed studies with simultaneous long-term observation of patients who were infected with SARS-CoV-2.

The **purpose** of the work is to determine changes in mineral metabolism indicators associated with COVID-19 and assess their impact on bone mass reduction and the risk of developing osteoporosis.

Materials and methods. The main clinical and laboratory indicators and the level of mineral status in the blood of patients with coronavirus infection on the first day of hospitalization.

Research results. It was shown that the vast majority of patients (24 out of 30; 80%) had vitamin D deficiency upon admission to the hospital, which was evidenced by a low (<20 ng/ml) 25(OH) D level. Also, according to the rank correlation analysis data, a statistical tendency to an inverse relationship between the concentration of serum potassium and phosphorus and markers of inflammation, in particular, ferritin and C-reactive protein, was revealed.

Conclusions. Timely detection of hypocalcemia and vitamin D deficiency with subsequent drug correction will contribute to the further prevention of pathological bone loss caused by SARS-CoV-2 infection, which will reduce the manifestations of osteoporosis

Key words: osteoporosis, women, hypocalcemia, vitamin D deficiency, COVID-19.

Вступ. У березні 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила пандемію коронавірусної інфекції COVID-19 – високо-контагіозного вірусного захворювання, уперше

зафіксованого в китайському місті Ухань у грудні 2019 року [1]. Його поява стала надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я, зважаючи на швидке поширення й тяжкий перебіг з пору-

шенням функцій не тільки дихальної системи, а й усього організму. Наразі у світі зареєстровано понад 570 мільйонів підтверджених випадків захворювання й 6,38 мільйона смертей внаслідок COVID-19 [2].

Глобальна пандемія істотно впливає на здоров'я пацієнтів із хронічними неінфекційними захворюваннями, до яких належить остеопороз. При цьому хворі такого контингенту, з одного боку, можуть мати схильність до тяжчого перебігу COVID-19 як із віком, так і під впливом проведеної терапії, проте фактичного матеріалу для підтвердження цього припущення поки що недостатньо. З іншого боку, глобальне відволікання ресурсів системи охорони здоров'я від стандартної допомоги при остеопорозі може суттєво збільшувати термін постановки діагнозу, ускладнювати процес лікування й реабілітації, що також впливає на тяжкість перебігу захворювання та смертність у популяції [3].

Наразі вважається, що SARS-CoV-2 може спричинити зміни кісткової структури за рахунок кількох механізмів, початковим етапом патогенезу яких є інвазія збудника COVID-19 у клітини тканини кісток. Зокрема, SARS-CoV-2 використовує як рецептори входу ACE2-рецептори (angiotensin-converting enzyme 2), які експресуються в кортикальній і губчастій кістці, що знижує експресію ACE2 і підвищує рівень ангіотензину II [4]. Підвищений рівень ангіотензину II додатково індукує розвиток запального процесу внаслідок посилення експресії селектину E і P, IL-8, хемокинових лігандів (CCL)-2 і 5.

Крім того, в дослідженні Г. Шимідзу та співавторів показано, що ангіотензин II демонструє остеокластогенний потенціал через посилення експресії RANKL на остеобласти (ОБ), що додатково посилює диференціацію остеокластів (ОК), тим самим прискорюючи розвиток остеопорозу в експерименті [5]. Варто зазначити, що О.Д. Авосаня та співавторів продемонстрували, що інфекція SARS-CoV-2 у мишей, які вижили, збільшила кількість остеокластів на 64%, а поверхні остеокластів, що межує з поверхнею кістки в місцях її резорбції, – на 38% [6], що доводить вплив коронавірусної інфекції на втрату кісткової маси в пацієнтів, які одужали від COVID-19.

Отже, для встановлення механізмів розвитку патологій кісток, асоційованих із COVID-19, потрібні подальші детальні дослідження з одночасним тривалим спостереженням за пацієнтами, які були інфіковані SARS-CoV-2.

Таким чином, **мета** дослідження – визначити зміни показників мінерального обміну, асоційо-

вані з COVID-19, оцінити їх вплив на зниження рівня кісткової маси й ризик розвитку остеопорозу.

Методи дослідження. Матеріалом чинного етапу ретроспективного дослідження слугували дані медичної документації, цілеспрямований добір якої проводився за результатами обстеження, лікування та динамічного спостереження пацієнок з діагнозом COVID-19, які в 2020–2021 роках перебували в спеціалізованих стаціонарних відділеннях закладів охорони здоров'я м. Дніпра. Діагноз COVID-19 устанавлювався згідно з нормативними документами МОЗ України [7; 8] з урахуванням епідеміологічного анамнезу, клінічної картини, даних лабораторно-інструментального обстеження, а також результату молекулярно-біологічного аналізу РНК SARS-CoV-2 у мазках з носоглотки при надходженні до стаціонару.

Крім того, у першу добу госпіталізації до призначення специфічної імунотерапії в усіх пацієнок проводилася клінічна й інструментальна оцінка тяжкості захворювання (термометрія, визначення сатурації і ступеня специфічного ураження легень), досліджувались основні показники крові, коагулограми, а також маркери запалення.

Загалом критеріям включення (вік старше 18 років і підтверджений (клінічно та/або лабораторно) діагноз COVID-19) відповідали 64 особи жіночої статі, з яких параметри, що характеризують мінеральний обмін, визначені в 30 хворих на коронавірусну інфекцію. При цьому до дослідження не залучали пацієнок з:

- наявністю попередньо діагностованого первинного гіперпаратиреозу, хронічного гіпаратиреозу, цукрового діабету;
- зниженням швидкості клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв/1,73м²;
- призначенням препаратів, які впливають на кальцієвий обмін;
- наявністю психічних захворювань, вагітності та лактації.

Результати дослідження. Більшість усіх обстежених становили жінки середнього віку – медіана становила 52,0, а нижній і верхній квартиль відповідали 48 і 61 рокам. При надходженні до стаціонару в жодної з пацієнок не було зареєстровано істотних порушень функції сечовидільної системи, що дало змогу виключити ймовірність наявності вторинної гіперфункції парашитоподібних залоз на тлі хронічної патології нирок. Так, швидкість клубочкової фільтрації (за формулою СКД-ЕПІ) у представниць зазначе-

ного контингенту першої доби госпіталізації становила 94,0 (88,0; 106,0) мл/хв/1,73м².

Як свідчать результати комп'ютерної томографії, ураження легень пацієнток відповідало 1-му ступеню (менше 25% об'єму легень) у 10% випадків; 2-му ступеню (25–50% об'єму легень) – у 40,0%; 3-му ступеню (50–75% об'єму легень) – у 43,3%; 4-й ступінь (75% об'єму легень) зафіксовано в 6,7% випадків.

Основні клініко-лабораторні характеристики патологічного процесу першої доби госпіталізації представлені в таблиці 1.

Продемонстровано, що вплив коронавірусної інфекції на організм не обмежувався лише ураженням органів системи дихання, а й спричиняв характерні зміни мінерального обміну, результати вивчення яких наведені в таблиці 2.

Показано, що в більшості пацієнток (24 з 30 осіб; 80%) при надходженні до стаціонару спостерігався дефіцит вітаміну D, про що свідчив низь-

кий (<20 нг/мл) показник 25(OH) D. При цьому в 13,3% (4 з 30) обстежених жінок виявлено недостатність вітаміну D (від 20 до 30 нг/мл) і лише в 6,7% (2 з 30) випадків концентрація 25(OH) D відповідала нормативним значенням – >30 нг/мл.

Варто зауважити, що рівень вітаміну D в обстежених жінок не був асоційований ($p=0,442$) з умістом загального кальцію сироватки, що, імовірно, свідчить про інші причини гіпокальціємії, виявленої у 23,3% (7 з 30) випадків, однак нижчі показники 25(OH) D спостерігалися в пацієнток з меншим рівнем насичення крові киснем. Наявність вторинного гіперпаратиреозу зафіксована у 26,7% (8 з 30) пацієнток з коронавірусною інфекцією, що підтверджується статистично значимою зворотною кореляцією між цими параметрами ($r_s=-0,27$; $p=0,003$).

До того ж результати рангового кореляційного аналізу дали змогу виявити позитивну помірну кореляцію ступеня насичення крові киснем з

Таблиця 1

Основні клініко-лабораторні характеристики пацієнток з коронавірусною інфекцією першої доби госпіталізації

Показники		Значення показника, Ме (25%; 75%)	Нормативні значення
Термометрія, °C		37,7 (37,05; 38,85)	36,2–37,2
Сатурація крові, SpO ₂ , %		95 (90; 96)	96–100
Частота дихання, хв ⁻¹		19 (18; 24)	16–20
Частота пульсу, хв ⁻¹		80 (77; 95)	60–100
С-реактивний протеїн, мг/л		42,6 (36,4; 47,1)	0–5,0
D-димер, мкгFEU/мл		0,4 (0,3; 1,0)	0–0,55
Феритин, нг/мл		379,5 (332,6; 446,0)	20–120
Аналіз крові	Альбумін, г/л	40,1 (35,9; 42,6)	34–48
	Креатинін, мкмоль/л	74,2 (57,5; 85,7)	44–106
	Лейкоцити, х 10 ⁹ /л	6,2 (4,5; 9,5)	3,9–10
	Лімфоцити, х 10 ⁹ /л	1,0 (0,6; 1,3)	1,18–3,74
	Тромбоцити, х 10 ⁹ /л	220 (168; 271)	180–360
	ШОЕ, мм/год	35 (23; 45)	0–30
Міжнародний нормалізований коефіцієнт		1,03 (0,97; 1,15)	0,8–1,2

Таблиця 2

Основні показники мінерального статусу пацієнток з коронавірусною інфекцією першої доби госпіталізації

Показники	Значення показника, Ме (25%; 75%)	Нормативні значення
Вітамін D (25 (OH) D), нг/мл	12,05 (9; 25)	30–50
Прокальцитонін, нг/мл	0,06 (0,03; 0,09)	до 0,05
Паратгормон, пг/мл	41,5 (38,62; 43,78)	16–46
Кальцій, ммоль/л	2,2 (2,12; 2,26)	2,25–2,75
Калій, ммоль/л	3,8 (3,60; 4,11)	3,5–5,1
Фосфор, ммоль/л	0,97 (0,73; 1,30)	0,87–1,45

концентрацією альбуміну ($r_s=0,43$; $p<0,001$) і загального кальцію сироватки ($r_s=0,47$; $p<0,001$), а також зворотний зв'язок рівня альбуміну зі ступенем ураження легень ($r=-0,42$; $p<0,001$) і ШОЕ ($r_s=-0,50$; $p<0,001$).

Як маркер «цитокінового шторму», ініційованого інвазією збудника COVID-19 у клітини-мішені, ми використовували показники С-реактивного протеїну, рівень якого корелює з тяжкістю перебігу, поширеністю запальної інфільтрації і прогнозом при SARS-CoV-2-асоційованій пневмонії [9]. Установлено, що в пацієток із різною концентрацією С-реактивного протеїну (<40 мг/л, 16 осіб і >40 мг/л, 14 жінок) першої доби госпіталізації достовірних відмінностей показників кальцію не реєструвалося, проте зафіксовані статистично значимі розбіжності ($p<0,05$) за рівнем сироваткового фосфору – 1,02 (0,97;1,08) ммоль/л і 0,87 (0,80; 0,94) ммоль/л відповідно.

Згідно з даними рангового кореляційного аналізу, виявлена статистична тенденція до зворотного зв'язку між концентрацією сироваткового калію і фосфору та маркерами запалення, зокрема феритином і С-реактивним протеїном. Так, для феритину показники статистичної тенденції при оцінці рівнів калію та фосфору становили $r_s=-0,22$; $p=0,017$ і $r_s=-0,21$; $p=0,019$ відповідно. Порівнянний характер взаємозв'язку із зазначеними параметрами зафіксовано й для С-реактивного протеїну: $r_s=-0,31$; $p=0,001$ і $r_s=-0,27$; $p=0,003$ відповідно. Навпаки, продемонстровано, що більший рівень сироваткового калію корелював з вищими показниками кількості лімфоцитів ($r_s=0,28$; $p=0,002$) і ступенем сатурації SpO_2 ($r_s=0,26$; $p=0,004$), а фосфору – з показниками лімфоцитів ($r_s=0,31$; $p=0,001$), а

також зафіксовано позитивну кореляцію вмісту загального сироваткового кальцію з рівнем лейкоцитів ($r_s=0,30$; $p=0,002$) і тромбоцитів ($r_s=0,34$; $p<0,001$) (таблиця 3).

Коронавірус-індукована коагулопатія є важливим складником патогенезу та клінічних проявів COVID-19: посилення тромбоцитопенії, підвищення концентрації D-димеру, подовження протромбінового часу й зростання гіпофібриногенемії вважаються несприятливими прогностичними чинниками перебігу захворювання [9; 10].

Результати чинного дослідження свідчать, що при надходженні до стаціонару в пацієток виявлялася досить висока частота коагулопатій. Так, у 20% (6 із 30) обстежених жінок зареєстровано рівні D-димеру вище за 0,55 мкгFEU/мл, а в 10% (3 із 30) – значення міжнародного нормалізованого відношення на рівні нижньої межі фізіологічної норми: медіана й інтерквартильний інтервал зазначених показників становили 0,4 (0,3;1,0) і 1,03 (0,97;1,15) відповідно (таблиця 1).

Наразі все більше літературних публікацій підтверджують наявність взаємозв'язків між перебігом коронавірусної інфекції та станом мінерального обміну. Зокрема, продемонстровано, що підвищення рівня вітаміну D сироватки крові істотно знижує ймовірність розвитку позагоспітальних пневмоній [11] і запобігає зростанню концентрації прозапальних цитокінів, а гіповітаміноз D призводить до підвищення ризику респіраторного дистрес-синдрому [12]. При цьому гіпокальціємія, установлювана при госпіталізації, більш характерна для хворих з COVID-19, ніж для пацієнтів з іншими позалікарняними пневмоніями [13; 14].

Таблиця 3

Оцінювання кореляційного зв'язку рівнів сироваткового калію, кальцію і фосфору з деякими клініко-лабораторними характеристиками пацієток з коронавірусною інфекцією першої доби госпіталізації (коефіцієнти рангової кореляції Спірмена r_s)

Показники	Кальцій		Фосфор		Калій	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p
Сатурація крові, SpO_2	0,47	<0,001	0,19	0,058	0,26	0,004
Рівень 25(OH) D	0,09	0,376	0,07	0,492	0,08	0,449
С-реактивний протеїн	-0,18	0,076	-0,27	0,003	-0,31	0,001
Феритин	-0,11	0,262	-0,21	0,019	-0,22	0,017
D-димер	-0,13	0,187	-0,18	0,076	-0,20	0,024
Кількість лейкоцитів	0,30	0,002	0,14	0,131	0,11	0,262
Кількість лімфоцитів	0,19	0,058	0,31	0,001	0,28	0,002
Кількість тромбоцитів	0,34	<0,001	0,15	0,140	0,18	0,076

Гіпокальціємія, імовірно, може пояснити клінічне погіршення перебігу коронавірусної інфекції, що підтверджується отриманими нами даними про позитивний взаємозв'язок рівня сироваткового кальцію з абсолютним числом лейкоцитів і тромбоцитів, а також зі ступенем насичення крові киснем.

Висновки. Гіпокальціємія, асоційована з тяжкістю перебігу захворювання, є характерною особливістю коронавірусної інфекції. Імовірно, ста-

білізація цього показника (у тому числі шляхом усунення дефіциту чи недостатності вітаміну D) викликати покращення загального стану пацієнтів із COVID-19, а своєчасне виявлення гіпокальціємії та дефіциту вітаміну D з проведенням подальшої медикаментозної корекції сприятиме в подальшому запобіганню патологічній втраті кісткової тканини, спричиненої інфекцією SARS-CoV-2, що дасть змогу знизити прояви остеопорозу.

ЛІТЕРАТУРА:

1. The recent challenges of highly contagious COVID-19, causing respiratory infections: Symptoms, diagnosis, transmission, possible vaccines, animal models, and immunotherapy / R.K. Mohapatra et al. *Chem Biol Drug Des.* 2020. Vol. 96 (5). P. 1187–1208. URL: <https://www.doi.org/10.1111/cbdd.13761>.
2. Long-term implications of COVID-19 on bone health: pathophysiology and therapeutics / L. Sapra et al. *Inflamm. Res.* 2022. Vol. 71. P. 1025–1040. URL: <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01616-9>.
3. Tang J. COVID-19 Pandemic and Osteoporosis in Elderly Patients. *Aging and disease.* 2022. Vol. 13. № 4. P. 960–969. URL: <https://doi.org/10.14336/AD.2021.1201>.
4. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19 / W. Ni et al. *Crit Care.* 2020. Vol. 24 (1). P. 422. URL: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>.
5. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts / H. Shimizu et al. *FASEB J.* 2008. Vol. 22(7). 3. 2465–2475. URL: <https://doi.org/10.1096/fj.07-098954>.
6. Osteoclast-mediated bone loss observed in a COVID-19 mouse model / O.D. Awosanya et al. *Bone.* 2022. Vol. 154. p. 116227. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116227>.
7. Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19) : Наказ МОЗ України від 28 берез. 2020 р. № 722. *Збірник нормат.-директ. док. з охорони здоров'я.* 2020. № 4. С. 121–150.
8. Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) : Наказ МОЗ України від 02 квіт. 2020 р. № 762. *Збірник нормат.-директ. док. з охорони здоров'я.* 2020. № 12. С. 37–59.
9. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis / I. Huang et al. *Ther Adv Respir Dis.* 2020. Vol. 14. P. 1753466620937175. URL: <https://doi.org/10.1177/1753466620937175>.
10. Subramaniam S., Kothari H., Bosmann M. Tissue factor in COVID-19-associated coagulopathy. *Thrombosis research.* 2022. Vol. 220. P. 35–47. URL: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.09.025>.
11. Liyanage G., Kaneshapillai A., Kanthasamy S. Serum Vitamin D Level and Risk of Community-Acquired Pneumonia: A Case-Control Study. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2021. Vol. 2021. P. 2157337. URL: <https://doi.org/10.1155/2021/2157337>.
12. Vitamin D deficiency is associated with IL-6 levels and monocyte activation in HIV-infected persons / M. Manion et al. *PLoS ONE.* 2017. Vol. 12. № 5. P. e0175517. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175517>.
13. Study of IL-6 and vitamin D3 in patients of pulmonary tuberculosis / S.M. Dalvi et al. *Indian J Tuberc.* 2019. Vol. 66. № 3. P. 337–345. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2018.05.018>.
14. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19 / G.E. Carpagnano et al. *J Endocrinol Invest.* 2021. Vol. 44. № 4. P. 765–771. URL: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01370-x>.

REFERENCES:

1. Mohapatra, R.K., Pintilie, L., Kandi, V., Sarangi, A.K., Das, D., Sahu, R., & Perekhoda, L. (2020). The recent challenges of highly contagious COVID-19, causing respiratory infections: Symptoms, diagnosis, transmission, possible vaccines, animal models, and immunotherapy. *Chemical biology & drug design*, 96 (5), 1187–1208. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13761> [in English].
2. Sapra, L., Saini, C., Garg, B., Gupta, R., Verma, B., Mishra, P.K., & Srivastava, R. K. (2022). Long-term implications of COVID-19 on bone health: pathophysiology and therapeutics. *Inflamm Res.*, 71 (9), 1025–1040. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01616-9> [in English].
3. Tang, J. (2022). COVID-19 Pandemic and Osteoporosis in Elderly Patients. *Aging and disease*, 13 (4), 960–969. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.1201> [in English].
4. Ni, W., Yang, X., Yang, D., Bao, J., Li, R., Xiao, Y., ... & Gao, Z. (2020). Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical care* (London, England), 24 (1), 422. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0> [in English].
5. Shimizu, H., Nakagami, H., Osako, M. K., Hanayama, R., Kunugiza, Y., Kizawa, T., ... & Morishita, R. (2008). Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *FASEB J.*, 22 (7), 2465–2475. <https://doi.org/10.1096/fj.07-098954> [in English].
6. Awosanya, O.D., Dalloul, C.E., Blosser, R.J., Dadwal, U.C., Carozza, M., Boschen, K., ... & Kacena, M.A. (2022). Osteoclast-mediated bone loss observed in a COVID-19 mouse model. *Bone*, 154, 116227. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116227> [in English].

7. Orhanizatsiia nadannia medychnoi dopomohy khvorym na koronavirusnu khvorobu (COVID-19) [Organization of medical assistance for patients with the coronavirus disease (COVID-19)]: Nakaz MOZ Ukrainy vid 28 berez. 2020 r. № 722. (2020). *Zb. normat.-dyrekt. dok. z okhorony zdorovia* [Collection of regulatory and directive documents on health care], N 4. P. 121–150 [in Ukrainian].
8. Pro zatverdzhennia protokolu «Nadannia medychnoi dopomohy dlia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)» [About the approval of the protocol «Providing medical assistance for the treatment of the coronavirus disease (COVID-19)»] : Nakaz MOZ Ukrainy vid 02 kvit. 2020 r. № 762. (2020). *Zb. normat.-dyrekt. dok. z okhorony zdorovia* [Collection of regulatory and directive documents on health care], 12, 37–59 [in Ukrainian].
9. Huang, I., Pranata, R., Lim, M. A., Oehadian, A., & Alisjahbana, B. (2020). C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*, 14, 1753466620937175. <https://doi.org/10.1177/1753466620937175> [in English].
10. Subramaniam, S., Kothari, H., & Bosmann, M. (2022). Tissue factor in COVID-19-associated coagulopathy. *Thrombosis research*, 220, 35–47. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.09.025> [in English].
11. Liyanage, G., Kaneshapillai, A., & Kanthasamy, S. (2021). Serum Vitamin D Level and Risk of Community-Acquired Pneumonia: A Case-Control Study. *Interdiscip Perspect Infect Dis.*, 2021, 2157337. <https://doi.org/10.1155/2021/2157337> [in English].
12. Manion, M., Hullsiek, K.H., Wilson, E.M.P., Rhame, F., Kojic, E., Gibson, D., ... & Study to Understand the Natural History of HIV/AIDS in the Era of Effective Antiretroviral Therapy (the ‘SUN Study’) Investigators. (2017). Vitamin D deficiency is associated with IL-6 levels and monocyte activation in HIV-infected persons. *PLoS One*, 12(5), e0175517. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175517> [in English].
13. Huang, S.M., Ramraje, N.N., Patil, V.W., Hegde, R., & Yeram, N. (2019). Study of IL-6 and vitamin D3 in patients of pulmonary tuberculosis. *Indian J Tuberc.*, 66(3), 337–345. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2018.05.018> [in English].
14. Carpagnano, G.E., Di Lecce, V., Quaranta, V.N., Zito, A., Buonamico, E., Capozza, E., ... & Resta, O. (2021). Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest.*, 44(4), 765–771. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01370-x> [in English].