

Принципы питания больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 для оптимизации пищевого статуса: фокус на иммуномодулирующие свойства макро- и микронутриентов

Стародубова Антонина Владимировна, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», главный внештатный специалист диетолог ДЗМ

Ливанцова Елена Николаевна, научный сотрудник ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Вараева Юргита Николаевна, научный сотрудник ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Егорова Виктория Владиславовна, заведующая организационно-методическим отделом по диетологии, врач-диетолог высшей квалификационной категории

Брумберг Анна Альбетровна, специалист организационно-методического отдела по диетологии, врач-диетолог высшей квалификационной категории

ВВЕДЕНИЕ

Питание является важным определяющим фактором иммунного статуса, при этом недостаточное питание является самой распространенной причиной иммунодефицита во всем мире [1]. Тем не менее, в обсуждаемых алгоритмах общественного здравоохранения в аспекте иммунитета и инфекций часто отсутствует стратегия питания для поддержания оптимальной функции иммунной системы. Нарушение клеточного иммунитета, функции фагоцитов, системы комплемента, продукции цитокинов и секреции иммуноглобулина А, в целом, связаны с белково-энергетической недостаточностью.

Отдельные витамины, в том числе витамины А, В6, В12, С, D, Е и фолат; и микроэлементы, включая цинк, железо, селен, магний и медь, играют важную и взаимодополняющую роль в поддержке как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. Дефицит или субоптимальный статус в отношении микроэлементов негативно сказываются на иммунной функции и могут снижать устойчивость к инфекциям [2-4]. Другие питательные вещества, такие как омега-3 жирные кислоты, также поддерживают эффективную работу иммунной системы, в частности, оказывая противовоспалительные эффекты [5].

Многие хронические заболевания, такие как диабет и сердечно-сосудистые заболевания и их сочетание у полиморбидных пациентов [6], а также лиц пожилого возраста [7] часто ассоциируются с высоким риском и распространенностью недостаточного питания (мальнутриции) и более плохими прогнозами. Причины мальнутриции включают ограничение подвижности, катаболические изменения, особенно в скелетных мышцах, а также снижение потребления пищи, которые могут дополнительно усугубляться у пожилых людей [6-8]. Кроме того, воспаление и развитие сепсиса могут способствовать усилению всех вышеперечисленных изменений в присутствии инфекции SARS-CoV-2.

С другой стороны развитие ожирения сопряжено с рядом изменений в функциональной активности иммунной системы, таких как снижение активности Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, NK-клеток, снижение продукции иммуноглобулинов и интерферонов [9-16]. В связи с чем, наблюдается достоверное повышение приверженности вирусным инфекциям и повышения риска их тяжелого течения и осложнений, усугубляемых склонностью к хроническому повышению воспалительных маркеров у данной группы населения [17-18]. Так, по данным анализа пандемии новой коронавирусной инфекции во Франции, в той или иной вентиляционной поддержке нуждались 47,1% пациентов с нормальной массой тела и 85,7% пациентов с ожирением [19].

Таким образом, соответствующая оценка пищевого статуса и грамотная его коррекция являются эффективными инструментами для снижения частоты осложнений и улучшения клинических исходов при различных условиях, включая полиморбидность и пожилой возраст, госпитализацию и пребывание в отделении интенсивной терапии [6-8].

РОЛЬ МАКРО- И МИКРОНУТРИЕНТОВ

Роль конкретных макро- и микронутриентов в иммунной функции широко обсуждается в литературе. Иммунные клетки могут быть особенно чувствительны, по сравнению с другими типами клеток, к пищевому статусу. Пищевой статус, как модифицируемый фактор, является ключевым элементом в функционировании и поддержании целостности иммунной системы и остается тесно связанным с иммунитетом и устойчивостью организма хозяина к любому инфекционному агенту. Правильное функционирование иммунной системы зависит от адекватного потребления питательных веществ (белков, жиров, углеводов, витаминов и минералов). Дефицит или недостаточность питательных веществ, вызванные неадекватным потреблением, нарушенным всасыванием или

сниженной биодоступностью, требует коррекции для поддержания надлежащей функции иммунной системы [20].

Иммуномодулирующие свойства были описаны для белка и особенно для некоторых аминокислот, таких как аргинин, глутамин, таурин и серосодержащие аминокислоты [21]. Снижение как специфического, так и неспецифического иммунитета сообщалось при недостаточном питании и дефиците белка. Кроме того, некоторые полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), особенно омега-3 жирные кислоты (ЭПК и ДГК), а также их метаболитические производные, способствуют регулированию функций иммунокомпетентных клеток [22].

Дефицит витаминов А, В6, В12, фолиевой кислоты, С, D, Е, а также микроэлементов, таких как железо, селен, медь и цинк, связан с иммунной дисфункцией. Сбалансированная диета может обеспечить большую часть необходимых питательных веществ, в том числе цинк, железо, магний, марганец, селен и медь, способствующие поддержанию и модуляции функции иммунной системы [22,23]. Несколько эпидемиологических и клинических исследований предполагают, что помимо плохой личной гигиены, санитарии или контаминации пищи и воды, риск заражения повышается при нутриентной недостаточности [24]. На сегодняшний день агентства по безопасности пищевых продуктов во всем мире не разрешили маркировку любых продуктов питания или нутриентов как защищающие от инфекции.

Механистическая роль микроэлементов в оптимизации иммунной функции была хорошо описана в последнее время [2,4]. Большинство микроэлементов оказывают плеiotропные эффекты на иммунитет. Что касается врожденного иммунитета, витамины и минералы совместно действуют на развитие и поддержание физических барьеров; производство и активность противомикробных белки; рост, дифференцировку и подвижность / хемотаксис врожденных клеток; фагоцитарную и киллерную активность (напр., оксидативный стресс) нейтрофилов и макрофагов; запуск и регресс воспаления (напр., продукция цитокинов и антиоксидантная активность). Они также поддерживают адаптивный иммунитет, через дифференцировку и пролиферацию лимфоцитов; производство цитокинов; производство антител; и генерирование клеток памяти. Особенно хорошо изучена роль витаминов С и D в поддержании иммунитета.

Витамин С

Витамин С влияет на несколько аспектов иммунитета, включая поддержку эпителиального барьера, рост и функцию как врожденных, так и адаптивных иммунных

клеток, миграцию лейкоцитов в очаг инфекции, фагоцитоз, а также продукцию антител [2]. Крупномасштабное многоцентровое клиническое исследование CITRIS-ALI ранее подтвердило снижение рисков полиорганной недостаточности и уровней маркеров воспаления и сосудистого поражения у пациентов с ОРДС с разной этиологией на фоне назначения больших доз витамина С [25].

Действительно, люди с дефицитом витамина С подвержены тяжелым респираторным заболеваниям, таким как пневмония [2, 26]. Недавний мета-анализ показал значительное снижение риска пневмонии при использовании пищевых добавок витамина С, особенно у лиц с недостаточным питанием [27]. У пожилых пациентов тяжесть заболевания и риск смерти были ниже в группе витамина С, особенно в случае, когда исходные уровни витамина С в плазме были низкими [27]. Также было показано, что добавление витамина С уменьшает продолжительность и тяжесть инфекций верхних дыхательных путей, и значительно снижает риск заражения при профилактическом применении у людей в условиях повышенной физической нагрузки [26, 28].

Однако, прелиминарное исследование, проведенное в США на 167 пациентах с ОРДС на фоне COVID-19 не показало достоверного улучшения на фоне введения 50 мг/кг аскорбиновой кислоты на 5% р-ре декстрозы в/в каждые 6 часов в течение 96 часов [29]. Для окончательного решения вопроса о включении высоких доз витамина С в алгоритмы лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией в Китае было запущено полномасштабное клиническое исследование с использованием 24 г в сутки в течение 7 дней [30].

Витамин D

Многие иммунные клетки имеют рецепторы витамина D, которые влияют на их функцию после связывания лиганда, что обуславливает существенный вклад витамина D в поддержание иммунитета. Он способствует дифференцировке моноцитов в макрофаги и увеличивает их киллерную способность; модулирует выработку воспалительных цитокинов; и поддерживает презентацию антигена. По-видимому, метаболиты витамина D также регулируют выработку специфических антимикробных белков, которые непосредственно убивают патогенные микроорганизмы и, таким образом, могут помочь уменьшить инфекцию, в том числе в легких [31, 32].

Кроме того, дефицит витамина D увеличивает риск респираторной инфекции. Наблюдательные исследования сообщают о связи между низкой концентрацией в крови 25-гидрокси-витамина D (основной метаболит витамина D) и предрасположенностью к

острым инфекциям дыхательных путей [33,34]. В нескольких недавних мета-анализах сделан вывод о том, что прием витамина D может снизить риск инфекций дыхательных путей у детей и взрослых [3,35-38]. В 2017 г. Martineau и др. провели систематический обзор и мета-анализ данных отдельных участников (n = 10 933) из 25 рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований добавки витамина D в отношении риска развития острой инфекции дыхательных путей. Они обнаружили снижение риска на 19% у людей, принимающих ежедневные или еженедельные дозы витамина D без болюсного введения и отсутствие эффекта при болюсном введении. Среди тех, кто получает ежедневные или еженедельные дозы, отмечается снижение на 25% для пациентов с исходным уровнем 25 (ОН) D \geq 25 нмоль/л и снижение на 70% для пациентов с исходным уровнем <25 нмоль/л [36]. Авторы пришли к выводу, что ежедневные или еженедельные добавки витамина D защищали от респираторной инфекции и в целом были безопасны.

Систематический анализ исследований посвященных влиянию витамина D на риск вирусных инфекций по данным последней пандемии новой коронавирусной инфекции продемонстрировали повышение риска развития клинически выраженных форм на фоне дефицита витамина D и снижения риска развития инфекционного процесса за счет снижения репликации вируса при назначении витамина D [39]. Так, по данным исследований пациенты с наиболее тяжелым течением COVID-19 имеют достоверно сниженные значения уровней 25(ОН)D₃ в сыворотке крови [40]. На основе анализа предложено назначение витамина D в дозах 2000-5000 МЕ в сутки для пациентов, госпитализированных в связи с новой коронавирусной инфекцией, групп риска и лиц, находящихся в длительном контакте с носителями вируса или пациентами. При этом возможно увеличение доз до 10 000 МЕ в сутки сроком до 8 недель. Целевые уровни 25(ОН)D₃ в сыворотке / плазме крови при назначении терапии – 40-60 нг/мл [41].

Витамин А

Витамин А играет большую роль в поддержании работы иммунной системы, необходим для дифференциации клеток эпителия, что приводит к нарушению барьерных функций эпителия при его дефиците, в связи с чем, лица имеющие дефицит витамина А могут быть более предрасположены к вирусным инфекциям, а терапия производными витамина А позволяет улучшить состояние пациентов с пневмонией [42-45]. Однако для оценки роли витамина А в развитии новой коронавирусной инфекции необходимы дополнительные исследования.

Витамин E

По данным исследований дефицит витамина E приводит к снижению пролиферации лимфоцитов, NK-клеток, продукции иммуноглобулинов, снижению фагоцитоза в нейтрофилах, а его регулярное поступление обеспечивает повышение общей сопротивляемости инфекционным процессам особенно у лиц пожилого и старческого возраста [46]. Так, при регулярном приеме витамина E в дозе 200 МЕ в день наблюдается снижение риска инфекций верхних дыхательных путей у лиц старшей возрастной группы [47]. Однако на данный момент роль витамина E в профилактике и лечении новой коронавирусной инфекции не исследовалась.

Омега-3 ПНЖК

Воспаление является ключевым компонентом иммунного ответа. Этот ответ вызывается различными провоспалительными медиаторами, продуцируемыми несколькими типами клеток, что приводит к притоку жидкости, миграции иммунных клеток и других медиаторов, функция которых направлена на устранение инфекции. Среди них омега-3 ПНЖК, эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК), присутствующие в месте воспаления и ферментативно превращающиеся в специализированные проазершающие медиаторы (SPM), известные как резолвины, протектины и марезины. Эти молекулы, наряду с другими, отвечают за разрешение воспаления и поддержанию заживления, в том числе в дыхательных путях [5, 48]. Примечательно, что дефицит этих незаменимых жирных кислот может привести к отсроченному или неполному регрессу воспаления [48]. Это может иметь большое значение в контексте тяжелой инфекции COVID-19, которая проявляется неконтролируемым воспалением, так называемый цитокиновый шторм [49, 50], связанным с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). На животных моделях был продемонстрирован протективный эффект SPM, образованных из ЭПК и ДГК, проявляющийся устранением острого повреждения легких и ОРДС [51-53]. Пищевые добавки, содержащие антиоксиданты и обогащенные ЭПК ДГК использовались в нескольких исследованиях у пациентов с ОРДС. Недавний Кокрановский обзор этих исследований выявил значительное улучшение оксигенации крови и снижение потребности в искусственной вентиляции, частоты новых органных поражений, длительности пребывания в отделении интенсивной терапии и смертности через 28 дней [54]. Таким образом, эти результаты указывают на важную роль ЭПК и ДГК в снижении воспаления и повреждения легких, возможно, путем превращения в SPM.

Цинк

Участие цинка в формировании иммунной защиты организма было изучено ранее [55]. Цинк играет большую роль в поддержании и развитии клеток как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. Дефицит цинка приводит к нарушению образования, активации и созревания лимфоцитов, нарушает межклеточную связь через цитокины, и ослабляет врожденную защиту организма хозяина [56, 57]. Дефицит цинка приводит как к нарушению пролиферации и снижению пула В-лимфоцитов, CD8+ Т-лимфоцитов, так и к нарушениям нормального функционирования натуральных киллеров, продукции ИЛ-2 и нарушению клеточного иммунного ответа [58-60]. Цинк обладает возможностью ингибировать РНК-полимеразы необходимые для репликации вирусных частиц, что доказано и для SARS-CoVs в условиях *in vitro*, в связи с чем, существует предположения о ключевой роли цинка в устойчивости организма хозяина к репликации вируса [61-63]. Кроме того в эффективности противовирусной защиты может иметь значение и цинк-связывающие металлотиионы [64]. Последний мета-анализ данных подтверждает снижение длительности простудных симптомов, распространенность тяжелых пневмоний и смертности от них при регулярном поступлении цинка в организм. При этом рекомендуемые дозы составляют около 30 мг в сутки [65-68]. Однако строгие данные мета-анализов и систематических обзоров исследований эффективности добавок цинка в настоящее время отсутствуют.

ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ (МАЛЬНУТРИЦИИ) У ПАЦИЕНТОВ С SARS-COV-2

Пациенты с риском неблагоприятных исходов и более высокой смертности после заражения SARS-COV-2 (пожилые и полиморбидные пациенты) должны оцениваться на предмет мальнутриции с помощью критериев MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) или NRS-2002. (Nutritional risk screening). Поскольку недостаточность питания определяется не только низкой массой тела, но и неспособностью сохранить здоровый состав тела и скелетно-мышечную массу, лица с ожирением должны оцениваться в соответствии с теми же критериями [69].

Наборы критериев MUST или NRS-2002 давно используются и зарекомендовали себя в общей клинической практике для скрининга риска мальнутриции. Кроме того, недавно появились критерии GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) для диагностики недостаточности питания [70]. GLIM критерии предполагают двухступенчатый подход к диагностике мальнутриции: I ступень - оценка риска с использованием проверенных

инструментов скрининга, таких как MUST или NRS-2002; II ступень - оценка тяжести мальнутриции. Важно определить индивидуальные схемы лечения, мониторинга и корректировки.

Потребности в энергии и макронутриентах

Потребности в энергии можно оценить с помощью непрямой калориметрии в случае доступности и гарантированной стерильности измерительной системы, или, в качестве альтернативы, расчетным методом. Рекомендуется потреблять 20-30 ккал/кг/сут в зависимости от тяжести заболевания (**в соответствии с рекомендациями ESPEN - 27-30 ккал/кг/сут для пациентов в тяжелом состоянии или имеющих сопутствующие заболевания**). Данные исследований подтверждают необходимость адекватного энергетического баланса пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекцией [71].

Согласно большинства рекомендаций, суточная потребность в белке находится в диапазоне от 1,2 до 2,0 г/кг. Мышечная атрофия может развиваться у тяжелых пациенты вследствие увеличения катаболизма белка. В свою очередь, увеличение потребления белка может снизить показатели смертности [72-73]. При этом важным является обеспечение пациентов пищевыми продуктами, характеризующимися высокой энергетической плотностью, высоким содержанием белка и высокой биодоступностью нутриентов [75].

Потребности в жирах и углеводах соответствуют потребностям в энергии, учитывая процентное соотношение энергии от жиров и углеводов 30:70 (пациенты без дыхательной недостаточности) и 50:50 (пациенты с респираторной поддержкой).

Таким образом, оценка и коррекция пищевого статуса должны рассматриваться как неотъемлемая часть комплексного подхода в ведении пациентов с COVID-19 на всех стадиях заболевания (см. Схему 1).

1. Оценка риска мальнутриции
Пациенты с COVID-19 в группе риска неблагоприятных исходов и высоких показателей смертности (пожилые и полиморбидные пациенты) – оценка с помощью MUST/NRS-2002/GLIM критериев
2. Оптимизация пищевого статуса
Коррекция рациона у пациентов с мальнутрицией при участии диетолога
3. Обогащение рациона
Рассмотреть добавление в рацион ВМК, отдельных витаминов, минералов, омега-3

ПНЖК
4. Специализированные пищевые продукты (СПП) /функциональное питание (ФП)
Рассмотреть в случае недостаточной эффективности шагов 2 и 3 – коррекция и обогащение рациона
5. Энтеральное питание (ЭП)
Рассмотреть в случае невозможности или неэффективности пероральной нутритивной поддержки. Рассмотреть парентеральное питание (ПП) в случае наличия противопоказаний или неэффективности ЭП.
+ Регулярные дозированные физические нагрузки при отсутствии противопоказаний

Схема 1. Алгоритм оценки пищевого статуса и коррекции недостаточности питания (мальнутриции) у пациентов с SARS-CoV-2

Оптимальное потребление питательных веществ может быть достигнуто за счет хорошо сбалансированного и разнообразного питания, но это может быть трудно реализуемо для населения в целом. Действительно, обращает на себя внимание широкое распространение дефицита или недостатка питательных веществ. [76-79] Следует также отметить, что оптимальная нутритивная поддержка иммунной системы может потребовать потребления выше рекомендуемой нормы потребления (РНП) для некоторых микроэлементов, в то же время инфекции и другие стрессовые факторы могут ухудшать нутриентный статус. В частности, во время инфекции снижается уровень витамина С. Для восстановления его нормального уровня в крови требуется более высокое потребление [2, 80]. Например, у пациентов с пневмонией добавление ≥ 200 мг/сут витамина С восстанавливало истощенные плазменные и клеточные уровни витамина С и приводило к уменьшению респираторных симптомов и дозозависимому снижению длительности госпитализации [81]. Кроме того, следует учитывать наличие выраженных ЖКТ симптомов у ряда пациентов, что ограничивает возможности энтерального питания и требует подключения парентерального введения ряда нутриентов [82].

В Таблице 1 представлены рекомендации по потреблению отдельных микронутриентов с иммуномодулирующим потенциалом.

Таблица 1. Рекомендуемое потребление некоторых микронутриентов для поддержания функции иммунной системы.

Нутриент	Обоснование	Рекомендация по дозированию
Витамин С	Дозы ≥ 200 мг/сут обеспечивают поддержание нормального уровня витамина С в крови, снижение риска, тяжесть и продолжительность инфекции верхних и нижних дыхательных путей. Рекомендуется повышение дозы витамина С во время инфекции.	Ежедневное потребление не менее 200 мг/сут для здоровых лиц. Больным людям рекомендуется 1-2 г/сут. (Обсуждается назначение мега-доз аскорбиновой кислоты пациентам с COVID-19 - 50-75 мг/кг парэнтерально (15-25 грамм в сутки).
Витамин D	Ежедневное добавление в рацион витамина D снижает риск острых инфекций дыхательных путей.	Ежедневное потребление 2000 МЕ/сут (50 мкг/сут). Для пациентов COVID-19: 2000-5000 МЕ в сутки, возможно увеличение до 10 000 МЕ в сутки сроком до 8 недель.
Цинк	Маргинальный дефицит цинка может повлиять на иммунитет.	Суточная доза в пределах 8–11 мг/сут. При вирусных инфекциях - рекомендуемые дозы составляют около 30 мг в сутки.
Витаминно-минеральные комплексы	Играют важную роль в поддержании функции иммунной система. Дефицит или субоптимальный статус негативно влияют на функцию иммунной системы и могут снижать сопротивляемость инфекциям.	Комплексы поливитаминов и микроэлементов, которые обеспечивают потребности в питательных веществах (100% РНП по возрасту и полу) для витаминов, включая витамины А, В6, В12, С, D, Е и фолат; и микроэлементов, включая

		цинк, железо, селен, магний и медь. Это в дополнение к хорошо сбалансированному питанию.
Омега-3 ПНЖК (ЭПК + ДГК)	Омега-3 ПНЖК поддерживают функцию иммунной системы, в том числе, способствуя регрессу воспаления.	Суточная доза ЭПК + ДГК 250 мг/сут.

Добавление микроэлементов и омега-3 ПНЖК является безопасным, эффективным и недорогим способом устранения нутриентной недостаточности, поддержания оптимальной функции иммунной системы, и, следовательно, снижения риска и последствия инфекций [2, 4]. Потребление должно соответствовать рекомендуемым верхним пределам безопасности, установленным компетентными органами. Таким образом, поливитамины и минеральные добавки, которые обеспечивают основные потребности в микроэлементах, рекомендуются в дополнение к оптимально сбалансированной диете.

Адекватное потребление омега-3 ПНЖК ЭПК и ДГК способствует регрессу воспаления путем продукции противовоспалительных метаболитов этих жирные кислоты, в том числе в дыхательных путях [5, 83]. В соответствии с глобальными, региональными и национальными рекомендациями экспертов, рекомендуемый уровень потребления ЭПК + ДГК составляет 250 мг/сут [84-86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Меры общественного здравоохранения, такие как вакцинация и соблюдение гигиены, являются важными для ограничения распространения и воздействия инфекции, в том числе острых респираторных вирусов. Однако текущая ситуация с инфекцией COVID-19 с тяжелыми исходами и годовые показатели заболеваемости и смертности от респираторных инфекций в целом дают понять, что этих одних мер недостаточно. Таким образом, необходимы дополнительные безопасные и экономически эффективные стратегии поддержания иммунной системы. Одна из убедительных стратегий заключается в обеспечении достаточной нутритивной поддержки иммунного статуса. Оптимальное потребление макро- и микронутриентов, а также добавление иммуномодулирующих витаминов и микроэлементов, способствует улучшению иммунной защиты, контролю воздействия инфекций и может помочь ограничить возникновение новых, более вирулентных штаммов патогенных вирусов. Соответственно, включение нутритивных

стратегий для улучшения общественного здоровья и ограничения влияния сезонных и вновь возникающих вирусных инфекций представляется вполне целесообразным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization official website accessed in March 2020. URL address: <https://www.who.int/healthtopics/coronavirus>.
2. Carr, A.C.; Maggini, S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 2017, 9, 1211.
3. Martineau, A.R.; Jolliffe, D.A.; Hooper, R.L.; Greenberg, L.; Aloia, J.F.; Bergman, P.; Dubnov-Raz, G.; Esposito, S.; Ganmaa, D.; Ginde, A.A.; et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017, 356, i6583.
4. Gombart, A.F.; Pierre, A.; Maggini, S. A review of micronutrients and the immune system - working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients* 2020, 12, 236.
5. Calder, P.C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology?: Omega-3 fatty acids and inflammation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012, 75, 645–662.
6. Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, Austin P, Ballesteros-Pomar M, Cederholm T. ESPEN guideline on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr* 2018;37:336e53.
7. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr* 2019;38:10e47.
8. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38:48e79.
9. Milner JJ, Beck MA. The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc* 2012;71:298–306.doi:10.1017/S0029665112000158.
10. Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML . Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Adv Nutr* 2016;7:66–75.doi:10.3945/an.115.010207.
11. Honce R, Schultz-Cherry S. Impact of obesity on influenza A virus pathogenesis, immune response, and evolution. *Front Immunol* 2019;10:1071.doi:10.3389/fimmu.2019.01071.
12. Frasca D, Diaz A, Romero M, et al . Ageing and obesity similarly impair antibody responses. *Clin Exp Immunol* 2017;187:64–70.doi:10.1111/cei.12824.
13. O’Shea D, Hogan AE. Dysregulation of natural killer cells in obesity. *Cancers* 2019;11:E573.doi:10.3390/cancers11040573.
14. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes* 2013;37:333–40.doi:10.1038/ijo.2012.62.
15. Dobner J, Kaser S. Body mass index and the risk of infection - from underweight to obesity. *Clinical Microbiology and Infection* 2018;24:24–8.doi:10.1016/j.cmi.2017.02.013.
16. Frasca D, Blomberg BB. The impact of obesity and metabolic syndrome on vaccination success. *Interdiscip. Top. Gerontol. Geriatr* 2020;43:86–97.
17. Paich HA, Sheridan PA, Handy J, et al . Overweight and obese adult humans have a defective cellular immune response to pandemic H1N1 influenza A virus. *Obesity* 2013;21:2377–86.doi:10.1002/oby.20383.
18. Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, et al . Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr* 2011;106:S5–78.doi:10.1017/S0007114511005460.
19. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al . High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity*. In Press 2020. doi:doi:10.1002/oby.22831.
20. Zhang, L, Liu, Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (5): 479-90.

21. Li P, Yin YL, Li D, Kim SW, Wu G. Amino acids and immune function. *Br. J. Nutr.* 2007;98(2):237-52.
22. Gleeson M: Exercise, nutrition and immunity; in Calder PC, Yaqoob P (eds): *Diet, Immunity and Inflammation*. Cambridge, Woodhead Publishing, 2013, chapter 26. ISBN: 9780857090379. pp 652-85.
23. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*. 2018 Oct 17;10(10). pii: E1531.
24. Mehta NM, Duggan CP. Nutritional deficiencies during critical illness. *Pediatr. Clin. North Am.* 2009 Oct;56(5):1143-60.
25. Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(13):1261–1270. doi:10.1001/jama.2019.11825.
26. Hemilä, H. Vitamin C and infections. *Nutrients* 2017, 9, 339.
27. Hemilä, H.; Louhiala, P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013.
28. Hemilä, H.; Chalker, E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013.
29. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, Xiao W, Wang YN, Zhong MH, Li CH, Li GC, Liu HG. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J.* 2020. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000744>.
30. Carr, A.C. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Crit Care* 24, 133 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02851-4>.
31. Gombart, A.F. The vitamin D–antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol.* 2009, 4, 1151.
32. Greiller, C.; Martineau, A. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients* 2015, 7, 4240–4270.
33. Cannell, J.J.; Vieth, R.; Umhau, J.C.; Holick, M.F.; Grant, W.B.; Madronich, S.; Garland, C.F.; Giovannucci, E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol. Infect.* 2006, 134, 1129–1140.
34. Jolliffe, D.A.; Griffiths, C.J.; Martineau, A.R. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: Systematic review of clinical studies. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013, 136, 321–329.
35. Autier, P.; Mullie, P.; Macacu, A.; Dragomir, M.; Boniol, M.; Coppens, K.; Pizot, C.; Boniol, M. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: A systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017, 5, 986–1004.
36. Martineau, A.R.; Jolliffe, D.A.; Greenberg, L.; Aloia, J.F.; Bergman, P.; Dubnov-Raz, G.; Esposito, S.; Ganmaa, D.; Ginde, A.A.; Goodall, E.C.; et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: Individual participant data meta-analysis. *Health Technol. Assess* 2019, 23, 1–44.
37. Rejnmark, L.; Bislev, L.S.; Cashman, K.D.; Eir íksdottir, G.; Gaksch, M.; Grübler, M.; Grimnes, G.; Gudnason, V.; Lips, P.; Pilz, S.; et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS ONE* 2017, 12, e0180512.
38. Bergman, P.; Lindh, Å.U.; Björkhem-Bergman, L.; Lindh, J.D. Vitamin D and respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2013, 8, e65835.

39. Grant, W.B.; Lahore, H.; McDonnell, S.L.; Baggerly, C.A.; French, C.B.; Aliano, J.L.; Bhattoa, H.P. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020, 12, 988. <https://doi.org/10.1111/apt.15731> and <https://doi.org/10.1111/apt.15764>
40. Alipio, Mark, Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19) (April 9, 2020). <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3571484>.
41. Wu F, Zhao S, Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020. Published online Feb 3. doi:<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>.
42. Brown CC, Noelle RJ. Seeing through the dark: new insights into the immune regulatory functions of vitamin A. *Eur J Immunol* 2015;45:1287–95.doi:10.1002/eji.201344398.
43. Larange A, Cheroutre H. Retinoic acid and retinoic acid receptors as pleiotropic modulators of the immune system. *Annu Rev Immunol* 2016;34:369–94.doi:10.1146/annurev-immunol-041015-055427.
44. Huang Z, Liu Y, Qi G, et al . Role of vitamin A in the immune system. *JCM* 2018;7:258.doi:10.3390/jcm7090258.
45. Hu N, QB L, Zou SY. Effect of vitamin A as an adjuvant therapy for pneumonia in children: a meta analysis. *Zhongguo Dang Dai Er. Ke. Za Zhi* 2018;20:146–53.
46. Lee G, Han S. The role of vitamin E in immunity. *Nutrients* 2018;10:614.doi:10.3390/nu10111614.
47. Hemilä H. Vitamin E administration may decrease the incidence of pneumonia in elderly males. *Clin Interv Aging* 2016;11:1379–85.doi:10.2147/CIA.S114515 pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27757026>.
48. Basil, M.C.; Levy, B.D. Specialized pro-resolving mediators: Endogenous regulators of infection and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2016, 16, 51–67.
49. Mehta, P.; McAuley, D.F.; Brown, M.; Sanchez, E.; Tattersall, R.S.; Manson, J.J. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020, 395, 1033–1034.
50. Pedersen, S.F.; Ho, Y.-C. SARS-CoV-2: A Storm is Raging. *J. Clin. Investig.* 2020.
51. Gao, Y.; Zhang, H.; Luo, L.; Lin, J.; Li, D.; Zheng, S.; Huang, H.; Yan, S.; Yang, J.; Hao, Y.; et al. Resolvin D1 improves the resolution of inflammation via activating NF- κ B p50/p50-mediated cyclooxygenase-2 expression in acute respiratory distress syndrome. *J. Immunol.* 2017, 199, 2043–2054.
52. Sham, H.P.; Walker, K.H.; Abdunour, R.-E.E.; Krishnamoorthy, N.; Douda, D.N.; Norris, P.C.; Barkas, I.; Benito-Figueroa, S.; Colby, J.K.; Serhan, C.N.; et al. 15-epi-Lipoxin A4, Resolvin D2, and Resolvin D3 induce NF- κ B regulators in bacterial pneumonia. *J. Immunol.* 2018, 200, 2757–2766.
53. Sekheri, M.; El Kebir, D.; Edner, N.; Filep, J.G. 15-Epi-LXA4 and 17-epi-RvD1 restore TLR9-mediated impaired neutrophil phagocytosis and accelerate resolution of lung inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2020.
54. Dushianthan, A.; Cusack, R.; Burgess, V.A.; Grocott, M.P.; Calder, P.C. Immunonutrition for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019.
55. Wessels I, Maywald M, Rink L, et al . Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients* 2017;9:1286.doi:10.3390/nu9121286.
56. Maares, M.; Haase, H. Zinc and immunity: An essential interrelation. *Arch. Biochem. Biophys.* 2016, 611, 58–65.

57. Gammoh, N.Z.; Rink, L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients* 2017, 9, 624.
58. Maares M, Haase H. Zinc and immunity: an essential interrelation. *Arch Biochem Biophys* 2016;611:58–65.doi:10.1016/j.abb.2016.03.022.
59. Hojyo S, Fukada T. Roles of zinc signaling in the immune system. *J Immunol Res* 2016;2016:1–21.doi:10.1155/2016/6762343.
60. Subramanian Vignesh K, Deepe GS. Immunological orchestration of zinc homeostasis: the battle between host mechanisms and pathogen defenses. *Arch Biochem Biophys* 2016;611:66–78.doi:10.1016/j.abb.2016.02.020.
61. Maywald M, Wessels I, Rink L. Zinc signals and immunity. *Int J Mol Sci* 2017;18:2222.doi:10.3390/ijms18102222.
62. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, et al. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr* 2019;10:696–710.doi:10.1093/advances/nmz013.
63. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients* 2017;9:624.doi:10.3390/nu9060624 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28629136.
64. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, et al. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr* 2019;10:696–710.doi:10.1093/advances/nmz013.
65. Barnett JB, Dao MC, Hamer DH, et al. Effect of zinc supplementation on serum zinc concentration and T cell proliferation in nursing home elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2016;103:942–51.doi:10.3945/ajcn.115.115188.
66. Hemilä H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. *JRSM Open* 2017;8:205427041769429.doi:10.1177/2054270417694291.
67. Lassi ZS, Moin A, Bhutta ZA. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD005978.doi:10.1002/14651858.CD005978.pub3.
68. Wang L, Song Y. Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: a meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J* 2018;12:857–64.doi:10.1111/crj.12646.
69. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017;36:49e64.
70. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T et al., GLIM Core Leadership Committee, GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38:1e9.
71. Laviano A, Koverech A, Zanetti M. Nutrition support in the time of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Nutrition*. 2020;74:110834. doi:10.1016/j.nut.2020.110834.
72. Li XY, Du B, Wang YS, Kang HYJ, Wang F, Sun B, Qiu HB, Tong ZH. The key points in treatment of the critical coronavirus disease 2019 patient. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2020, 43: Prepublished online.
73. Nicolo M, Heyland DK, Chittams J, Sammarco T, Compher C. Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A Multicenter, Multinational Observation Study. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2016;40(1), 45–51.
74. Weijs PJ, Mogensen KM, Rawn JD, Christopher KB. Protein Intake, Nutritional Status and Outcomes in ICU Survivors: A Single Center Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2019;8(1): 43.
75. Riccardo Caccialanza, Alessandro Laviano, Federica Lobascio, Elisabetta Montagna, Raffaele Bruno, Serena Ludovisi, Angelo Guido Corsico, Antonio Di Sabatino, Mirko Belliato, Monica Calvi, Isabella Iacona, Giuseppina Grugnetti, Elisa Bonadeo, Alba Muzzi, Emanuele Cereda, Early nutritional supplementation in non-critically ill patients

- hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol, *Nutrition*, Volume 74, 2020, 110835, ISSN 0899-9007, <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110835>.
76. Maggini, S.; Pierre, A.; Calder, P. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients* 2018, 10, 1531.
 77. Bailey, R.L.; West, K.P., Jr.; Black, R.E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann. Nutr. Metab.* 2015, 66, 22–33.
 78. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы // *Вопр. питания*. 2017. Т. 86, № 4. С. 113-124.
 79. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Витаминная обеспеченность взрослого населения Российской Федерации: 1987-2017 гг.// *Вопр. питания*. 2018. Т. 87, № 4. С. 62-68.
 80. Carr, A.C. Vitamin C in pneumonia and sepsis. In *Vitamin C: New Biochemical and Functional Insights*; Chen, Q., Vissers, M.C.M., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2020; pp. 115–135.
 81. Hunt, C.; Chakravorty, N.K.; Annan, G.; Habibzadeh, N.; Schorah, C.J. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int. J. Vit. Nutr. Res.* 1994, 64, 212–219.
 82. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38:48–79.
 83. Ran, L.; Zhao, W.; Wang, J.; Wang, H.; Zhao, Y.; Tseng, Y.; Bu, H. Extra dose of vitamin C based on a daily supplementation shortens the common cold: A meta-analysis of 9 randomized controlled trials. *BioMed Res.Int.* 2018.
 84. Методические рекомендации 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации.
 85. EFSA Panel on Dietetic Products. Scientific opinion on dietary reference values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA J.* 2010, 8, 1461.
 86. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Chapter 2: Summary of conclusions and dietary recommendations on total fat and fatty acids. In *Fats and Fatty Acids in Human Nutrition: Report of An Expert Consultation: 10–14 November 2008*, Geneva; Food and Agriculture Organization of the United Nations: Rome, Italy, 2010; pp. 9–20.