

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПОВИТАМИНОЗА D У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

М.В. Бычинин¹, И.А. Мандель^{1, 2}, Т.В. Клыпа¹, Н.А. Колышкина¹, С.А. Андрейченко¹

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Обоснование. Распространенность гиповитаминоза D в Российской Федерации у пациентов с COVID-19 изучена недостаточно, и совсем не изучена у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). **Цель** — изучить распространенность гиповитаминоза D у пациентов с COVID-19, находившихся на лечении в ОРИТ, и определить взаимосвязь статуса витамина D с исходом болезни. **Методы.** В ретроспективное одноцентровое исследование включены 103 взрослых пациента с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ. **Результаты.** Из 103 пациентов в 94% случаев ($n=97$) выявлено существенное снижение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови — 11 (7–15) нг/мл, в 46% ($n=47$) — тяжелый дефицит витамина D (<10 нг/мл), в 37% ($n=38$) — дефицит витамина D (10–19,9 нг/мл), в 12% ($n=12$) — недостаточность витамина D (20–29,9 нг/мл); в 5% случаев ($n=6$) уровень витамина D был нормальным (≥ 30 нг/мл). В группе пациентов с уровнем витамина D <10 нг/мл летальность была достоверно выше, чем в группе пациентов с уровнем витамина D >10 нг/мл (66 и 42% соответственно; $p=0,018$). Эти две группы также достоверно различались по возрасту ($p=0,018$), наличию сахарного диабета в анамнезе ($p=0,059$), числу лейкоцитов ($p=0,045$), нейтрофильно-лимфоцитарному соотношению ($p=0,017$), уровню D-димера ($p=0,05$) и тропонина T ($p=0,054$). **Заключение.** Выявлена высокая частота дефицита витамина D у пациентов с COVID-19, находящихся на лечении в ОРИТ. Тяжелый дефицит витамина D чаще определялся у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом и ассоциировался с повышенной летальностью среди больных. Выявленная взаимосвязь дефицита витамина D с нейтрофильно-лимфоцитарным соотношением позволяет предположить иммуноопосредованное влияние на исход у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; дефицит витамина D; летальность; реанимация и интенсивная терапия.

Для цитирования: Бычинин М.В., Мандель И.А., Клыпа Т.В., Колышкина Н.А., Андрейченко С.А. Распространенность гиповитаминоза D у пациентов с COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии. Клиническая практика. 2021;12(1):25–32. doi: 10.17816/clinpract64976

Поступила 02.02.2021

Принята 25.02.2021

Опубликована 01.04.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Пандемия COVID-19, развившаяся в конце 2020 г., унесла жизни миллионов людей. Степень тяжести течения этого заболевания различна: до 80–85% пациентов имеют легкое или бессимптомное течение, в то время как у остальных формы заболевания варьируют от средней до крайне тяжелой [1]. Механизмы, лежащие в основе этих клинических различий, до конца не ясны, и в медицинских сообществах обсуждаются возможные причины развития тяжелого течения COVID. Так, например, высокие уровни смертности и госпитализации при COVID-19 отмечены среди пациентов,

проживающих в северных широтах [2]. Одним из объяснений данного феномена является низкое ультрафиолетовое облучение на территориях этого региона и, как следствие, недостаточность витамина D в организме местного населения. Результаты ряда исследований, проведенных у пациентов в отделении реанимации, продемонстрировали, что недостаточность витамина D ассоциируется с риском развития неблагоприятных исходов, таких как смерть, органная недостаточность, длительность искусственной вентиляции легких, увеличение частоты вентиляторассоциированной пневмонии и развитие сепсиса [3–5].

По результатам недавних исследований, выполненных в популяциях пациентов европейских стран, выявлено, что более низкие концентрации сывороточного 25(OH)D ассоциируются с повышенной восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 [6], тяжелым течением COVID-19 [7] и плохим прогнозом среди пациентов с COVID-19 [8]. Распространенность гиповитаминоза D в Российской Федерации у пациентов с COVID-19 изучена недостаточно [9], и совсем не изучена у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Цель исследования — изучить распространенность гиповитаминоза D у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, находившихся на лечении в ОРИТ, и определить взаимосвязь статуса витамина D с исходом болезни.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное одноцентровое исследование проведено на базе ФГБУ ФНКЦ ФМБА России с 06 апреля по 01 июля 2020 года. В этот период центр был перепрофилирован в инфекционный стационар по лечению больных с COVID-19. В исследование были включены 103 взрослых пациента с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, у которых был определен уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D). Диагноз COVID-19 был установлен в соответствии с временными рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [10].

Описание медицинского вмешательства

У включенных в исследование больных регистрировали демографические показатели, наличие

PREVALENCE OF HYPOVITAMINOSIS D IN COVID-19 PATIENTS IN THE INTENSIVE CARE UNIT

M.V. Bychinin¹, I.A. Mandel¹, T.V. Klypa^{1,2}, N.A. Kolyshkina¹, S.A. Andreichenko¹

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Background: The prevalence of hypovitaminosis D has not been studied in the Russian Federation for the group of patients with severe and extremely severe COVID-19 in the intensive care unit (ICU).

Aims: To study the prevalence of hypovitaminosis D in patients with COVID-19 treated in the ICU and to determine the relationship between the vitamin D status and disease outcome. **Methods:** The retrospective study included 103 adult patients with severe and extremely severe COVID-19 hospitalized in the ICU. **Results:** 94% patients (n = 97) showed a significant decrease in the concentration of 25 (OH) D in their blood serum — 11 ng/ml [7; 15 ng/ml]. 37% (n = 38) of patients showed vitamin D deficiency, 46% (n = 47) had severe vitamin D deficiency, 12% (n = 12) had vitamin D insufficiency, 5% (n = 6) had normal vitamin D levels. In the group of patients with vitamin D levels less than 10 ng/ml, the mortality rate was significantly higher than that in the group of patients with the levels of vitamin D exceeding 10 ng/ml (66% and 42%, p = 0.018). These two groups of patients also significantly differed in their age (p = 0.018), history of diabetes mellitus (p = 0.059), white blood cell count (p = 0.045), neutrophil to lymphocyte ratio (p = 0.017), D-dimer level (p = 0.05) and troponin T level (p = 0.054). **Conclusion:** A high incidence of vitamin D insufficiency in patients with COVID-19 treated in the ICU has been identified. Severe vitamin D deficiency was more often found in elderly patients with diabetes mellitus, and was associated with the increased mortality. The identified relationship of the vitamin D deficiency with the neutrophilic-lymphocytic index suggests an immuno-mediated effect on the outcome of patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19; vitamin D deficiency; mortality; intensive care and intensive care.

For citation: Bychinin MV, Mandel IA, Klypa TV, Kolyshkina NA, Andreichenko SA. Prevalence of Hypovitaminosis D in COVID-19 Patients in the Intensive Care Unit. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(1):25–32. doi: 10.17816/clinpract64976

Submitted 02.02.2021

Revised 25.02.2021

Published 01.04.2021

сопутствующей патологии, стандартные лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма). Концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови определяли с помощью хемилюминесцентного иммуноанализатора ARCHITECT i2000SR (Abbott Laboratories, США). Лабораторный референсный диапазон составлял от 5,0 до 160,0 нг/мл. Все измерения проводились в течение 2 ч после взятия крови. Содержание витамина D классифицировали на основе использованных пороговых значений и определений концентрации 25(OH)D в сыворотке крови: значения <10 нг/мл — как тяжелый дефицит, от 10 до 19,9 нг/мл — как дефицит, от 20 до 29,9 нг/мл — как недостаточность, а концентрации выше 30 нг/мл — как достаточные концентрации 25(OH)D [11].

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (протокол заседания № 5 от 3 июня 2020 г.).

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен в программе SPSS v19 (IBM, США). Непрерывные и категориальные переменные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение или медиана (межквартильный диапазон). Сравнение количественных характеристик проведено с помощью U-критерия Манна-Уитни. Категориальные переменные представлены как n (%). Оценка результатов исследования выполнена путем анализа выживаемости Каплана-Мейера. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники (объекты) исследования

В исследование включены 103 взрослых пациента с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, у которых был определен уровень 25(OH)D.

Средний возраст пациентов составил $67 \pm 13,7$ (диапазон от 28 до 95) лет. Соотношение мужчин и женщин статистически не отличалось. У 90% больных были подтверждены данные о наличии SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Многие больные имели сопутствующие заболевания — ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, сахарный диабет (табл. 1).

У 94% пациентов (97/103) выявлено существенное снижение уровня витамина D [25(OH)D] — 11 (7;

15) нг/мл; в 37% (38/103) — дефицит витамина D (от 10 до 19,9 нг/мл), в 46% (47/103) — тяжелый дефицит витамина D (<10 нг/мл), в 12% (12/103) — недостаточность витамина D (от 20 до 29,9 нг/мл). Нормальный уровень витамина D (≥ 30 нг/мл) обнаружен лишь у 5% пациентов (6/103) (рис. 1).

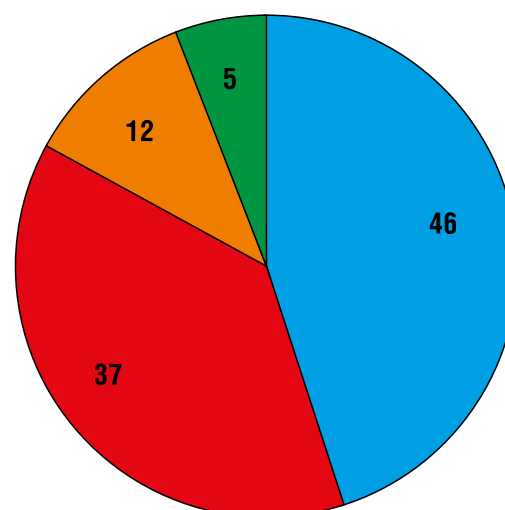
Пациенты с дефицитом витамина D различной степени ($n = 85$) были поделены на две группы в зависимости от концентрации 25(OH)D в сыворотке крови: группа пациентов с тяжелым дефицитом (25(OH)D <10 нг/мл) и группа пациентов с дефицитом (25(OH)D >10 нг/мл) (см. табл. 1).

Общая летальность среди обследованных больных составила 46%, однако в группе с уровнем витамина D > 10 нг/мл ее показатель достиг 42%, а в группе с уровнем <10 нг/мл — 66% ($p = 0,018$). Больные с тяжелым дефицитом витамина D были достоверно старше; помимо этого, пациенты данной группы чаще страдали сахарным диабетом (см. табл. 1).

При сравнении групп больных, разделенных по концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, выявлены достоверные различия в частоте перевода на искусственную вентиляцию легких и летальности за 60 дней наблюдения (см. табл. 1; рис. 2).

Рис. 1. Распространенность дефицита витамина D у пациентов с COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Fig. 1. Prevalence of vitamin D deficiency Among ICU-admitted COVID-19 patients.



- Дефицит витамина D
- Тяжелый дефицит витамина D
- Недостаточность витамина D
- Нормальный уровень витамина D

Таблица 1 / Table 1

Характеристика и исходы пациентов с COVID-19 в зависимости от концентрации витамина D
Characteristics and outcomes of COVID-19 patients depending on the vitamin D concentration

Показатель	25(OH)D >10 нг/мл n=38	25(OH)D <10 нг/мл n=47	p
<i>Клиническая характеристика</i>			
Возраст, лет	58 [52,8; 69]	70 [57,5; 82]	0,014
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4 [25,2; 33,1]	29,8 [28,2; 33,2]	0,144
Мужчины, n (%)	19 (50)	23 (50)	0,739
ИВЛ, n (%)	22 (58)	40 (85)	0,031
Продолжительность ИВЛ, сут	15 [9; 23,3]	12 [7; 15]	0,31
<i>Сопутствующая патология, n (%)</i>			
ИБС, n (%)	17 (45)	20 (43)	0,721
Артериальная гипертензия, n (%)	28 (74)	31 (66)	0,250
Прием ингибиторов АПФ, n (%)	15 (40)	18 (38)	0,789
ХБП, n (%)	1 (3)	4 (9)	0,147
Заболевания печени, n (%)	1 (3)	1 (2)	-
Сахарный диабет, n (%)	5 (13)	16 (34)	0,059
Заболевания легких, n (%)	5 (13)	5 (11)	0,801
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	9 (24)	8 (17)	0,860
Онкологические заболевания, n (%)	2 (5)	5 (11)	0,184
<i>Исходы</i>			
Продолжительность пребывания в ОРИТ, дни	9,5 [3; 17]	11 [5; 17,5]	0,752
Продолжительность пребывания в клинике, дни	20 [13,8; 26,5]	14 [10,5; 23]	0,278
Летальность в ОРИТ, n (%)	16 (42)	31 (66)	0,018

Примечание. Данные представлены в виде медианы и процентилей [0,25–0,75], абсолютной (n) и относительной (%) частоты. ИБС — ишемическая болезнь сердца; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ХБП — хроническая болезнь почек; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Note. The data are presented in the form of a median and percentiles (0.25–0.75), absolute (n) and relative (%) incidences. ICU — intensive care unit, IHD — ischemic heart disease, AH — arterial hypertension, ACE — angiotensin-converting enzyme, CKD — chronic kidney disease, AVL — artificial ventilation of the lungs.

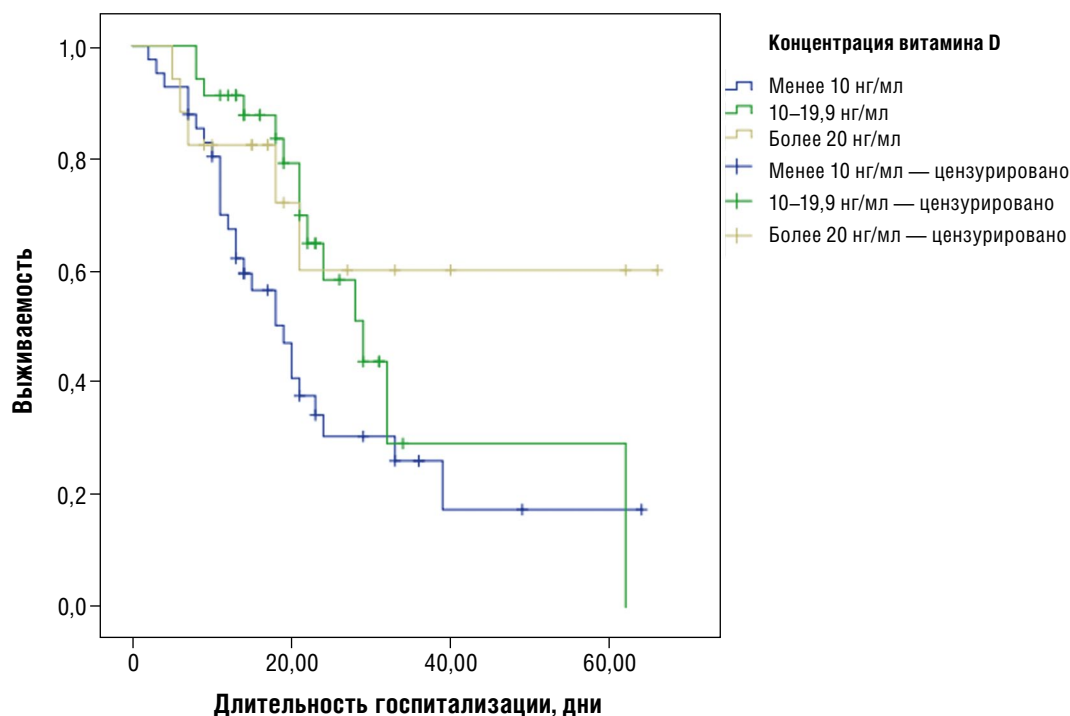
Из лабораторных показателей в группах пациентов с витамином D >10 или <10 нг/мл достоверные различия были выявлены по числу лейкоцитов ($p=0,045$), нейтрофильно-лимфоцитарному соотношению ($p=0,017$), D-димеру ($p=0,05$), тропинину T ($p=0,054$) (табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Дефицит витамина D достаточно часто встречается у пациентов в ОРИТ и варьирует от 40 до 70% у пациентов [12]. У пациентов с COVID-19 различная степень дефицита витамина D была выявлена в 83%, а тяжелый дефицит — в 46%. Схожие результаты были получены в работе авторов из Великобритании [13], Индии [12], Греции [14].

При критических состояниях происходит резкое снижение концентрации 25(OH)D вследствие нарушения метаболизма витамина D, снижения синтеза витамин D-связывающего протеина и альбумина, нарушения реакции гидроксилирования 25(OH)D3 до 1,25(OH)D3 в почках [15, 16].

В группе с витамином D <10 нг/мл пациенты были старше, чем в группе с уровнем витамина D >10 нг/мл. Тяжелый дефицит витамина D характерен для пожилых пациентов. С возрастом происходит снижение количества рецепторов витамина D, уменьшается продукция 1,25(OH)2D в почках и выработка витамина D кожей, возникает алиментарная недостаточность субстратов для синтеза витамина D, развивается нарушение кальциевого обмена [17].

Рис. 2. Кривые выживаемости пациентов с COVID-19 в зависимости от уровня витамина D.**Fig. 2.** Kaplan-Meier survival curves for the 25(OH)D concentrations on admission.

В нашем исследовании летальность была достоверно выше у пациентов с тяжелым дефицитом витамина D, чем у пациентов с его дефицитом и недостаточностью. Известно, что биологическая роль витамина D не ограничивается только лишь его участием в фосфорно-кальциевом обмене. Витамин D имеет различные механизмы действия, которые могут снижать риск развития летально-

го исхода у пациентов с COVID-19. Так, в недавних работах было высказано предположение, что витамин D может уменьшать «цитокиновый шторм» у пациентов с COVID-19 [18, 19]. M. Silberstein [20] предполагает, что дефицит витамина D влияет на степень тяжести COVID-19, и лечение витамином D может быть доступной альтернативой тоцилизумабу.

Таблица 2 / Table 2

Лабораторные показатели пациентов с COVID-19 в зависимости от концентрации витамина D**Laboratory indices of COVID-19 patients depending on the vitamin D concentration**

Показатель	25(OH)D >10 нг/мл n=38	25(OH)D <10 нг/мл n=47	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,6 [8,5; 5,8]	9,3 [7,5; 12,0]	0,045
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	6,6 [4,6; 8,7]	11,1 [8,3; 15,6]	0,017
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	186,5 [151,6; 241,3]	216 [177; 297]	0,098
Тропонин Т, пг/мл	13,2 [8,9; 31,5]	34 [14,5; 112,8]	0,054
Ферритин, мкг/л	868 [470; 1800]	802 [382,5; 1360]	0,346
IL-6, пг/мл	141 [62; 772]	191 [63,8; 644,5]	0,898
D-димер, нг/мл	0,59 [0,35; 1,18]	1,67 [0,69; 3,08]	0,05
Фибриноген, г/л	4,23 [3,42; 5,56]	3,93 [3,06; 5,79]	0,265
Прокальцитонин, нг/мл	0,22 [0,11; 0,53]	0,42 [0,45; 2,22]	0,136
C-реактивный белок, мг/л	114 [82,3; 167,3]	175 [94,3; 265,3]	0,162

Примечание. Данные представлены в виде медианы и процентилей [0,25–0,75]. IL-6 — интерлейкин 6.

Note. The data are presented in the form of a median and percentiles (0.25–0.75). IL-6 — interleukin 6.

Ряд исследований выявил протективное действие витамина D при остром респираторном дистресс-синдроме [21, 22], который является одной из основных причин неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 [1]. J. Kong и соавт. [21] обнаружили, что терапия витамином D снижает степень липополисахарид-индуцированного повреждения легких путем блокирования передачи сигнала по ангиопоэтин-2-тирозинкиназным рецепторам-2 и ренин-ангиотензиновым рецепторам. J. Хи и соавт. [22] продемонстрировали, что кальцитриол может проявлять защитное действие при остром повреждении легких путем моделирования экспрессии компонентов ренин-ангиотензиновой системы легких, включая ангиотензин-конвертирующий фермент 2 (ACE2), ренин и ангиотензин II.

Кроме этого, определена защитная роль витамина D при сепсисе и септическом шоке. Во-первых, во время сепсиса происходит повреждение эпителиального барьера, которое приводит к бактериальной транслокации. 1,25(OH)₂D стимулирует экспрессию белков плотного соединения (tight junction proteins) и, как результат, защищает эпителиальный барьер [23], позволяя предотвратить развитие капиллярной утечки при сепсисе [24]. Во-вторых, путем стимуляции синтеза D-зависимых антимикробных пептидов, кателицидина и дефензина, обладающих активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, грибов, оболочечных и безоболочечных вирусов, витамин D помогает снизить микробную нагрузку у пациентов с сепсисом [25].

Дефицит витамина D ассоциируется с другими заболеваниями, которые являются фактором риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. Низкий уровень витамина D может приводить к ожирению и инсулинорезистентности [26], у пожилых людей способствует инсулинемии и нарушению толерантности к глюкозе [27]. Мы получили схожие результаты: пациенты, у которых концентрация 25(OH)D была менее 10 нг/мл, чаще болели сахарным диабетом.

Наше исследование подтвердило негативное влияние дефицита витамина D на исход заболевания у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, а также продемонстрировало его взаимосвязь с числом лейкоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарным индексом, D-димером, тропонином, что в свою очередь было описано во многих работах в качестве предикторов неблагоприятного исхода [28–30].

Ограничение исследования

Данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, исследование проведено в одном центре, на небольшой выборке пациентов. Во-вторых, на низкий уровень витамина D могла повлиять сезонность: исследование проведено в апреле и мае 2020 г., т.е. после длительного периода отсутствия ультрафиолетового излучения. В-третьих, несмотря на прогностическую значимость дефицита витамина D, пока не определена эффективность терапии препаратами витамина D у данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования выявили высокую частоту дефицита витамина D у пациентов с COVID-19, находящихся на лечении в ОРИТ. Тяжелый дефицит витамина D чаще определялся у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом и ассоциировался с повышенной летальностью у этой категории больных. Выявленная взаимосвязь дефицита витамина D с нейтрофильно-лимфоцитарным индексом позволяет предположить иммуноопосредованное влияние на исход у этой категории пациентов. Однако для корректного понимания причин, которые могут приводить к повышенной летальности у пациентов с COVID-19 и тяжелым дефицитом витамина D, необходимо дальнейшее изучение в формате крупных контролируемых рандомизированных исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. М.В. Бычинин — анализ литературы, написание статьи, набор клинических данных; И.А. Мандель — методологическое обеспечение, статистическая обработка; Т.В. Клыпа — корректура статьи, общее руководство; Н.А. Колышкина — лабораторная диагностика; С.А. Андрейченко — набор клинических данных. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. Bychinin M.V. — literature analysis, manuscript writing, collection of the clinical data; Mandel I.A. — methodological support, statistical processing; Klypa T.V. — manuscript proofreading, general management of the treatment; Kolyshkina N.A. — laboratory diagnostics; Andreychenko S.A. — collec-

tion of the clinical data. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи финансируются из бюджета Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России.

Funding source. The study was funded by the Federal Research Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Panarese A, Shahini E. Letter: Covid-19, and vitamin D. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2020;9:1–3. doi: 10.1111/apt.15752
- Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and sepsis in the critically ill. *Crit Care Med*. 2014;42(1):97–107. doi: 10.1097/CCM.0b013e31829eb7af
- Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, et al. Prospective study of vitamin D status at initiation of care in critically ill surgical patients and risk of 90-day mortality. *Crit Care Med*. 2014;42(6):1365–1371. doi: 10.1097/CCM.0000000000000210
- Braun A, Chang D, Mahadevappa K, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. *Crit Care Med*. 2011;39(4):671–677. doi: 10.1097/CCM.0b013e318206ccdf
- D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):1359.
- Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2020. doi: 10.1007/s40618-020-01370-x
- Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, et al. Original publication: low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93(5):629–630. doi: 10.1111/cen.14310
- Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Вашукова М.А. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у больных COVID-19 // *Журнал инфектологии*. 2020. Т. 12, № 3. С. 21–27. [Karonova TL, Andreeva AT, Vashukova MA. Serum 25(OH)D level in patients with CoVID-19. *J Infectology*. 2020;12(3):21–27. (In Russ).] doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-21-27
- WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected [accessed Feb 8, 2020]. 2020. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
- Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(4):P23–P54. doi: 10.1530/EJE-18-0736
- Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, et al. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci Rep*. 2020;10(1):20191. doi: 10.1038/s41598-020-77093-z
- Orchard L, Baldry M, Nasim-Mohi M, et al. Vitamin D levels and intensive care unit outcomes of a cohort of critically ill COVID-19 patients [published online ahead of print, 2021 Jan 18]. *Clin Chem Lab Med*. 2021;10.1515/cclm-2020-1567. doi: 10.1515/cclm-2020-1567
- Vassiliou AG, Jahaj E, Pratikaki M, et al. Low 25-Hydroxyvitamin D levels on admission to the intensive care unit may predispose COVID-19 pneumonia patients to a higher 28-day mortality risk: a pilot study on a greek ICU cohort. *Nutrients*. 2020;12(12):3773. doi: 10.3390/nu12123773
- Czarnik T, Czarnik A, Gawda R, et al. Vitamin D kinetics in the acute phase of critical illness: a prospective 349 observational study. *J Crit Care*. 2018;43:294–299. doi: 10.1016/j.jccr.2017.09.179
- Nair P, Lee P, Reynolds C, et al. Significant 351 perturbation of vitamin D-parathyroid-calcium axis and adverse clinical outcomes in critically ill 352 patients. *Int Care Med*. 2013;39(2):267–274. doi: 10.1007/s00134-012-2713-y
- Gallagher JC. Vitamin D and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(2):319–332. doi: 10.1016/j.ecl.2013.02.004
- Khare D, Godbole NM, Pawar SD, et al. Calcitriol [1,25(OH)2D3] pre- and post-treatment suppresses inflammatory response to influenza A(H1N1) infection in human lung A549 epithelial cells. *Eur J Nutr*. 2013;52(4):1405–1415. doi: 10.1007/s00394-012-0449-7
- Parlak E, Ertürk A, Çağ Y, et al. The effect of inflammatory cytokines and the level of vitamin D on prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):18302–18310.
- Silberstein M. Vitamin D: A simpler alternative to tocilizumab for trial in COVID-19? *Med Hypotheses*. 2020;140:109767. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109767
- Kong J, Zhu X, Shi Y, et al. VDR attenuates acute lung injury by blocking Ang-2-Tie-2 pathway and renin-angiotensin system. *Mol Endocrinol*. 2013;27(12):2116–2125. doi: 10.1210/me.2013-1146
- Xu J, Yang J, Chen J, et al. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep*. 2017;16(5):7432–7438. doi: 10.3892/mmr.2017.7546
- Li B, Baylink DJ, Walter MH, et al. Targeted 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase adoptive gene therapy ameliorates dss-induced colitis without causing hypercalcemia in mice. *Mol Ther*. 2015;23(2):339–351. doi: 10.1038/mt.2014.201
- Zhao H, Zhang H, Wu H, et al. Protective role of 1,25(OH)2 vitamin D3 in the mucosal injury and epithelial barrier disruption in DSS-induced acute colitis in mice. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:57. doi: 10.1186/1471-230X-12-57
- Herr C, Shaykhiev R, Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther*. 2007;7(9):1449–1461. doi: 10.1517/14712598.7.9.1449
- Hahn S, Haselhorst U, Tan S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114(10):577–583. doi: 10.1055/s-2006-948308
- Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia*. 1997;40(3):344–347. doi: 10.1007/s001250050685
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected

pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585

29. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

30. Клыпа Т.В., Бычинин М.В., Мандель И.А., и др. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих

в отделение интенсивной терапии. Преподикторы тяжелого течения // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11, № 2. С. 6–20.

[Klypa TV, Bychinin MV, Mandel IA, et al. Clinical characteristics of patients admitted to an ICU with COVID-19. predictors of the severe disease. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):6–20. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract34182

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Бычинин Михаил Владимирович, к.м.н.;
адрес: Российская Федерация, 115682, Москва,
Ореховый бульвар, д. 28; e-mail: drbychinin@gmail.com;
eLibrary SPIN: 6524-9947;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8461-4867>

Соавторы:

Мандель Ирина Аркадьевна, к.м.н.;
e-mail: irina.a.mandel@gmail.com;
eLibrary SPIN: 7778-2184;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-6591>

Клыпа Татьяна Валерьевна, д.м.н.;
e-mail: tvklypa@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2732-967X>

Колышкина Надежда Александровна;
e-mail: baklab_83@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4486-5412>

Андрейченко Сергей Александрович;
eLibrary SPIN: 3186-2493;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3180-3805>

AUTHORS INFO

Mikhail V. Bychinin, Cand. Sci. (Med.);
address: 28, Orechovy boulevard,
Moscow 115682, Russia; e-mail: drbychinin@gmail.com;
eLibrary SPIN: 6524-9947;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8461-4867>

Irina A. Mandel, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: irina.a.mandel@gmail.com;
eLibrary SPIN: 7778-2184;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-6591>

Tatiana V. Klypa, Dr. Sci. (Med.);
e-mail: tvklypa@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2732-967X>

Nadezhda A. Kolyshkina, MD;
e-mail: baklab_83@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4486-5412>

Sergei A. Andreichenko, MD;
eLibrary SPIN: 3186-2493;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3180-3805>