

*На правах рукописи*

МАГАНЕВА ИРИНА СЕРГЕЕВНА

**ХАРАКТЕРИСТИКА МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИИ**

3.1.19. ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Мокрышева Наталья Георгиевна,**

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

**Официальные оппоненты:**

**Маркова Татьяна Николаевна,**

доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии  
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего  
образования «Московский государственный медико-стоматологический университет  
имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Занозина Ольга Владимировна,**

доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной  
практики им. В.Г. Вогралика «Приволжского исследовательского медицинского  
университета»; заведующая отделением эндокринологии Государственного бюджетного  
учреждения здравоохранения Нижегородской области «Нижегородская областная  
клиническая больница им. Н.А. Семашко».

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего  
образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет  
имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 года, в \_\_\_\_ часов на заседании  
диссертационного совета 21.1.045.01 в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России  
по адресу: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России или на сайте [www.endocrincentr.ru](http://www.endocrincentr.ru)

*Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.*

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Несмотря на завершение пандемии COVID-19, циркуляция вируса продолжается и изучение его влияния на разные системы организма остается актуальным [Ghebreyesus T.A., 2023]. Нарушения минерального обмена обсуждаются в контексте жизнеугрожающих состояний в мировом сообществе [Di Filippo L. et al., 2020]. Известно, что гипокальциемия и дефицит витамина D напрямую взаимосвязаны с тяжелым течением вирусных и бактериальных инфекций, а для пациентов в критическом состоянии при коморбидной патологии характерна гиперактивация цитокинов и хемокинов, активизирующая механизмы клеточного апоптоза с высвобождением ионов кальция, магния и фосфора, что в последующем утяжеляет состояние [Di Filippo L. et al., 2020; Sun J-K. et al., 2020; Marik P.E., 2020]. Вовлечение минерального обмена в патогенез COVID-19 в настоящее время малоизучено, а особенности минеральных нарушений на протяжении стационарного лечения, в том числе в условиях развития цитокинового шторма и на фоне применяемой при коронавирусной инфекции терапии, не изучено вовсе. Результаты данного исследования могут стать начальным этапом для понимания механизмов развития минеральных нарушений у пациентов с COVID-19.

### **Цель исследования**

Изучить основные показатели минерального обмена у пациентов с активной стадией COVID-19, оценить их взаимосвязь с маркерами, отражающими тяжесть течения заболевания и с проводимой во время госпитализации этиотропной и патогенетической терапией.

### **Задачи исследования**

1. Изучить состояние минерального обмена у пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар.
2. Изучить взаимосвязь между показателями минерального обмена и тяжестью течения COVID-19.
3. Изучить динамику показателей минерального обмена у пациентов с COVID-19 за период госпитализации.
4. Оценить показатели минерального обмена на фоне этиотропной и патогенетической терапии при COVID-19.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в Российской Федерации выполнен комплексный анализ нарушений минерального обмена при COVID-19, в ходе которого выявлена высокая частота гипокальциемии, дефицита/недостаточности витамина D и их взаимосвязь с маркерами воспаления, тяжестью течения COVID-19, а именно с более низкой сатурацией, поражением легких по данным МСКТ и более высокими значениями воспалительных маркеров.

Впервые в Российской Федерации была исследована динамика показателей минерального обмена у пациентов с COVID-19 в ходе госпитализации. Было показано, что уровень интактного ПТГ (иПТГ) увеличивался на 3 сутки и далее снижался к моменту выписки; альбумин-скорректированный кальций, фосфор и магний были более низкими в 1 сутки, а уже с 3 дня госпитализации наблюдалось их повышение, и эта тенденция сохранялась до конца госпитализации; перед выпиской нормокальциемия была достигнута в 84% случаев против 59,4% в день поступления.

Впервые в мире проведена оценка влияния на минеральный обмен этиотропной и патогенетической терапии, применяемой у пациентов с COVID-19. На 3, 7 сутки госпитализации и перед выпиской на фоне монотерапии барицитинибом было выявлено статистически значимое повышение кальция, фосфора и магния к моменту выписки. При сравнении подгрупп в зависимости от получаемой терапии (барицитиниб, тоцилизумаб/сарилумаб, барицитиниб+тоцилизумаб и этиотропное лечение) на 3 сутки альбумин-скорректированный кальций был ниже у пациентов, получающих комбинацию барицитиниб+тоцилизумаб по сравнению с пациентами, находящимися на этиотропном лечении.

Впервые в мире проведен анализ прогноза тяжелого течения COVID-19 с учетом показателей минерального обмена.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выявленные закономерности между клиническим состоянием больных и нарушениями минерального обмена при коронавирусной инфекции свидетельствуют о том, что необходима их первичная и последующая оценка при госпитализации в стационар. В результате работы подтверждена высокая значимость таких нарушений, как гипокальциемия, гипермагниемия в развитии тяжелого течения COVID-19. Показана важность динамического наблюдения за показателями минерального обмена в процессе всего периода госпитализации, так как они отражают эффективность основных проводимых лечебных мероприятий.

Предполагается, что своевременная диагностика гипокальциемии и ее коррекция позволит избежать риска развития цитокинового шторма (ЦШ) и неблагоприятных исходов заболевания. Однако требуется проведение дальнейших исследований, в частности изучение влияния медикаментозной терапии минеральных нарушений на течение COVID-19, с последующим возможным обновлением рекомендаций.

### **Личное участие автора в получении научных результатов**

Автором проведена оценка современного состояния проблемы на основании данных отечественной и мировой литературы. Автор разработал и сформулировал цель, задачи, дизайн и методологию исследования. Автор принимал непосредственное участие в ведении пациентов с COVID-19 и сборе образцов крови во время работы Центра COVID-19 на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, систематизировал данные историй болезни, провел статистическую обработку полученных результатов. Автором выполнен основной объем работы по сбору клиничко-anamnestических сведений, формированию баз данных, их статистической обработке, а также по подготовке публикаций по теме работы.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с COVID-19 в первый день госпитализации наблюдается высокая частота гипокальциемии по альбумин-скорректированному кальцию (38,9%), а также суммарного дефицита, и недостаточности витамина D (96,8%). Уровень иПТГ не влияет на тяжесть состояния при COVID-19. В активную фазу заболевания в небольшом проценте случаев развивается транзиторный гипопаратиреоз (4,1%), иПТГ при этом самостоятельно восстанавливается с третьего дня госпитализации.

2. Тяжелому течению COVID-19 сопутствуют гипокальциемия, гипермагниемия, гиперфосфатемия и дефицит витамина D. Пациенты с гипермагниемией, выявленной при поступлении в стационар, в 1,7 раза чаще переводятся в отделение интенсивной терапии и реанимации, и в 12 раз чаще имеют летальный исход. Также, при

летальном исходе в 7 раз чаще на первичном этапе обследования встречается гиперфосфатемия.

3. По динамике показателей минерального обмена в течение госпитализации, без акцента на применяемую при COVID-19 терапию, можно косвенно судить о вовлечении кальция, магния и фосфора в патогенез заболевания. Барicitиниб положительно влияет на минеральный обмен, повышая кальций, магний и фосфор к моменту выписки.

4. Прогнозируется низкий риск перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии пациентов с COVID-19 при отсутствии сочетания следующих признаков: гипокальциемия по общему кальцию и  $SpO_2 \leq 93\%$ ; гипокальциемия по общему кальцию,  $SpO_2 \leq 93\%$  и гипоальбуминемия; гипермагниемия и  $SpO_2 \leq 93\%$ ; возраст старше 60 лет и гипермагниемия; возраст старше 60 лет, гипокальциемия по общему кальцию и гипермагниемия.

#### **Апробация результатов исследования**

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 4 июня 2024 г. на расширенной межкафедральной научной конференции ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Материалы работы представлены на конгрессах: IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2021 г.); Российская научно-практическая конференция «Пандемия COVID-19 – опыт, полученный в Российской Федерации» (Томск, февраль 2022 г.); Межрегиональная междисциплинарная научно-практическая Конференция «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, октябрь 2022 г.); ЭНДОКАЛЬЦИЙ 2022: современный взгляд на минеральный обмен и лечение патологий околощитовидных желез (Москва, октябрь 2022 г.); X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, май 2023 г.).

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе: 3 в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 3 тезиса в сборниках российских конференций.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 129 страницах, состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, описания материалов и методов этапов исследования, описания собственных результатов, обсуждения результатов), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Библиография включает 247 источников (из них 40 отечественных и 207 зарубежных). Работа иллюстрирована 14 рисунками и 40 таблицами.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

Работа состоит из 3 этапов:

1 этап. Одномоментное сравнительное исследование: оценка тяжести COVID-19 и анализ минерального обмена при поступлении в стационар, способ формирования выборки сплошной. На данном этапе были сформированы подгруппы и выполнено сравнение показателей: по полу; по результату ПЦР-теста и титру антител класса IgM и/или IgG: при любом положительном из них пациент относился к подгруппе COVID-19 «+», при любом отрицательном из них – к подгруппе COVID-19 «-»; в зависимости от тяжести течения COVID-19 (легкая, средняя, тяжелая и крайне тяжелая степени тяжести); по степени насыщения крови кислородом ( $SpO_2$ ) ( $>93\%$  и  $\leq 93\%$ ); в зависимости от степени поражения легочной ткани по данным МСКТ (КТ 1-2 и КТ 3-4); по уровню СРБ ( $<10$  мг/л и  $>10$  мг/л); по уровню ИЛ-6 ( $<10$  пг/мл и  $>10$  пг/мл); в зависимости от наличия или отсутствия вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) при дефиците витамина D (1 – 25(ОН)D менее 20 нг/мл в отсутствие ВГПТ; 2 – 25(ОН)D менее 20 нг/мл в сочетании с ВГПТ; в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета (СД) и морбидного ожирения (МО). Также, было выполнено ретроспективное сравнительное исследование минерального обмена в подгруппах, разделенных в зависимости от исхода заболевания (перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), развитие ЦШ (ЦШ развивался – ЦШ «+», не развивался – ЦШ «-»)), выздоровление, летальный исход).

2 этап. Динамическое исследование: анализ минерального обмена в ходе госпитализации (на 3, 7 сутки госпитализации и перед выпиской) и его взаимосвязь с течением COVID-19; оценка влияния этиотропной и патогенетической терапии (на 3, 7 сутки госпитализации и перед выпиской). Способ включения произвольный.

3 этап. Динамическое исследование: оценка состояния минерального обмена через 6 месяцев после выписки. Способ включения произвольный. Сравнительный анализ проводился в зависимости от пола, а также выполнено сравнительное ретроспективное исследование показателей минерального обмена перед выпиской и через 6 месяцев.

Набор пациентов с COVID-19 во время острой фазы заболевания был проведен в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, временно переформированного в специализированный стационар для лечения пациентов с COVID-19, в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 397 от 01.05.2020 (президент – академик РАН Дедов И. И., директор – член-корреспондент РАН Мокрышева Н. Г.). На базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России были организованы три инфекционных отделения, предназначенных для оказания медицинской помощи пациентам с различными степенями тяжести течения COVID-19

Диагноз COVID-19 устанавливался согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 5 от 08.04.2020) на основании эпидемиологического анамнеза, клинической картины, лабораторно-инструментального обследования, а также результата молекулярно-биологического анализа РНК SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки (ПЦР-тест) при поступлении в стационар.

При ИМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup> диагностировалось ожирение 1 степени, при значениях 35-39,9 кг/м<sup>2</sup> – ожирение 2 степени, а при значениях более 40 кг/м<sup>2</sup> – ожирение 3 степени

(морбидное ожирение, МО). Диагноз СД устанавливался при уровне HbA1c  $\geq 6,5$  % и глюкозы плазмы натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л и/или глюкозы крови при поступлении  $\geq 11,1$  ммоль/л.

### **Медикаментозная терапия COVID-19**

Все пациенты после получения результатов обследования получали этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение, согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версия 5 от 08.04.2020).

До подтверждения этиологического диагноза по данным ПЦР-теста, результаты которого получали в среднем на 3-5 день госпитализации, в схемы терапии включались препараты, рекомендуемые для лечения сезонных ОРВИ.

Патогенетическая терапия включала в себя назначение одного из препаратов или их комбинацию: тоцилизумаб, сарилумаб, барицитиниб, глюкокортикостероиды (ГКС). Всем пациентам для профилактики тромбообразования назначалась антикоагулянтная терапия эноксапарином натрия.

### **Лабораторные методы**

При поступлении проводился забор венозной крови из локтевой вены. Биохимические и гормональные исследования проводились на базе клинико-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующая – к.м.н. Никанкина Л.В) согласно Временным методическим рекомендациям по COVID-19 (версия 5 от 08.04.2020).

Клинический анализ крови выполнялся на анализаторе Sysmex XN-1000 («Sysmex Corp.», Япония); СОЭ исследовали на анализаторе Test1 (Ali Fax). Референсные интервалы составляли: лейкоциты  $3,9-10 \times 10^9$  кл/л, лимфоциты  $0,86-4,06 \times 10^9$  кл/л, тромбоциты  $148-339 \times 10^9$  кл/л, СОЭ для женщин 2-20 мм/ч, для мужчин 2-15.

Биохимические параметры сыворотки крови: кальций общий, альбумин, фосфор, магний, креатинин, калий, глюкоза, ферритин, СРБ, ЛДГ оценивали методом фотометрии на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 («Abbott», США). рСКФ определяли с учетом возраста пациента и уровня креатинина сыворотки крови по формуле СКД-ЕРІ 2009. Для исключения ложнозаниженных и ложнозавышенных показателей кальция крови производили перерасчет его концентрации с поправкой на уровень альбумина крови (альбумин-скорректированный кальций) [Мокрышева Н.Г., 2019].

Референсные интервалы составляли: кальций общий 2,15-2,55 ммоль/л, альбумин для женщин 343-48 г/л, для мужчин 35-50 г/л, фосфор 0,74-1,52 ммоль/л, магний 0,7-1,05 ммоль/л, креатинин для женщин 50-98 мкмоль/л, для мужчин 63-110 мкмоль/л, калий 3,5-5,1 ммоль/л, глюкоза 3,1-6,1 ммоль/л, ферритин для женщин 15-160 нг/мл для мужчин 30-300 нг/мл, СРБ 0,1-5 мг/л, ЛДГ 125-220 Ед/л.

Определение иПТГ крови проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 («Roche», Германия), 25(ОН)D и кальцитонина — на анализаторе Liaison XL («DiaSorin», Италия). Референсные интервалы составляли: иПТГ 15-65 пг/мл, кальцитонин для женщин 0-4,8 пг/мл, для мужчин 0-11,8 пг/мл, 25(ОН)D 30-100 нг/мл.

Определение ИЛ-6 осуществляли с помощью иммуноферментных наборов «Вектор-Бест» (Россия), ИЛ-1 $\beta$  – методом ИФА (ELISA) при помощи стандартного набора Invitrogen, USA, прокальцитонина – методом иммунохемилюминесценции на анализаторе

Arhitect i2000 (Abbott); иммуноглобулин G (IgG) – методом иммунотурбодиметрии, биохимический анализатор Arhitect c8000 (Abbott); ФНО- $\alpha$  – BMS HS (Bender Medsystems); ФРФ-23 – методом ИФА (ELISA) при помощи стандартного набора Biomedica, Словакия. Референсные интервалы составляли: ИЛ-6 0-10 пг/мл, ИЛ-1 $\beta$  0-5 пг/мл, прокальцитонин 0-0,05 нг/мл, IgG 5,52-16,31 г/л, ФНО- $\alpha$  < 8,1 пг/мл, ФРФ-23 0,1-20 пмоль/л.

Гликированный гемоглобин (HbA1c) определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США). Референсный интервал составлял 4-6%.

Показатели коагулограммы определяли на анализаторе ACL TOP LAS 700 («Instrumentation Laboratory», США). Количественный высокочувствительный анализ D-димера плазмы выполнен на аппарате ACL TOP 700 (IL, США). Референсные интервалы составляли: АЧТВ 28-40 сек., МНО 0,8-1,3, D-димер 0-500 нг/мл.

#### **Инструментальные методы исследования**

Оценка SpO<sub>2</sub> проведена с помощью пульсоксиметра «CS Medica MD300C2». МСКТ органов грудной полости проводилась на компьютерном томографе GE Optima CT660 (США) (на базе отделения компьютерной и магнитно-резонансной томографии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, заведующая – к.м.н. Тарбаева Н.В.).

#### **Статистический анализ**

Статистический анализ выполнен с помощью Excel Microsoft Office 2016 (Microsoft, США), пакета прикладных программ STATISTICA 13.3.0 (TIBCO Software Inc., США). Описание количественных данных представлено медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q1; Q3], качественных - в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Статистически значимым признавали уровень ошибки первого рода менее 5% ( $p < 0,05$ ). Для нивелирования проблем множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. 95% доверительного интервала (ДИ) для частот рассчитывались методом Клоппера-Пирсона. Корреляционный анализ проводился с помощью метода ранговой корреляции Спирмена.

Сравнение двух исследуемых зависимых групп для количественных данных выполнялось при помощи критерия Вилкоксона (W-тест), для качественных – при помощи критерия Мак-Немара. Для сравнения количественных признаков более чем в двух взаимосвязанных группах применялся критерий Фридмана, с последующим проведением post-hoc анализа. Сравнение более, чем двух независимых групп проводилось с помощью критерия Краскела-Уоллиса с последующим проведением post-hoc анализа.

Сравнение двух независимых подгрупп пациентов для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ), при значении хотя бы одной ожидаемой частоты менее 5 применялась поправка Йетса, при наличии нулевых частот использовался двусторонний точный критерий Фишера.

Для решающего правила с помощью онлайн-калькулятора JavaStat (<https://statpages.info/ctab2x2.html>) рассчитывались следующие операционные характеристики: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР). Операционные характеристики считались удовлетворительными, если значения обеих границ ДИ были больше 50%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Общая характеристика группы

Были проанализированы данные 193 пациентов, полученные в 1-й день госпитализации. Медиана возраста составила 60 [48; 73] лет, соотношение мужчин к женщинам 1:1 (52% и 48%, соответственно), при этом госпитализированные женщины были старше (66,5 [54,5; 78] лет против 56 [45; 69] лет,  $p < 0,001$ , U-тест).

Пациенты направлялись в стационар на 7 суток после манифестации заболевания (медиана 7 [5; 10] дней), продолжительность стационарного лечения составила 12 [10; 14] дней, отличий по полу выявлено не было (20 [17; 24] дней у мужчин против 19,5 [16; 22] дней у женщин,  $p = 0,396$ , U-тест). В 54,4% случаев ( $n = 105$ ) коронавирусная инфекция была подтверждена лабораторно. В тоже время, специфическое поражение легочной ткани по данным МСКТ органов грудной клетки было выявлено в 100% случаев. Медиана  $SpO_2$  составила 94 [91; 96] %, температуры тела 37,5 [36,8; 38,0] °C.  $SpO_2 \leq 93\%$  при поступлении зафиксирована в 37,3% случаев ( $n = 72$ ). Статистически значимо более высокие уровни  $CO_2$  наблюдались у женщин, а лейкоцитов и ферритина — у мужчин. Остальные маркеры воспаления по полу не отличались.

Из значимых сопутствующих нарушений были зафиксированы гипокалиемия, гипоальбуминемия, а в четверти случаев – снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Статистически значимых различий между мужчинами и женщинами по данным нарушениям выявлено не было. С учетом влияния на тяжесть течения COVID-19 и минеральный обмен оценивались следующие параметры: ИМТ – медиана 29,8 [26,0; 33,9] кг/м<sup>2</sup> (МО (ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>) встречалось в 4,7% случаев ( $n = 9$ )); наличие СД (в 17,6 % случаев ( $n = 34$ ), среди них у одного пациента – СД 1 типа); наличие бронхиальной астмы (в 2% случаев ( $n = 4$ ), у 1-го пациента в стадии обострения); наличие узлового зоба по данным анамнеза (5,1% случаев). Отклонений кальцитонина у больных COVID-19 при поступлении в стационар не было (медиана 1 [1; 1] пг/мл).

Патогенетическая терапия назначалась в 64,8% случаев ( $n = 125$ ). Развитие ЦШ было отмечено в 35,8% случаев ( $n = 69$ ), на 10 [7; 14] день госпитализации. Переводы в ОРИТ зафиксированы в 16% случаев ( $n = 31$ ). Частота летальных случаев составила 7,8% ( $n = 15$ ), выздоровлений — 92,2% ( $n = 178$ ).

Особенностью нашей работы является включение пациентов в одноцентровое исследование по большей части с эндокринной патологией, с учетом основного профиля ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», что ограничивает репрезентативность выборки.

### Минеральный обмен при COVID-19

Медиана 25(OH)D составила 12,10 [6,98; 17,00] нг/мл. У большинства пациентов (81,3%) был диагностирован дефицит витамина D, недостаточность витамина D была выявлена в 15,5% случаев (таким образом, суммарно нецелевой уровень 25(OH)D встречался в 96,8% случаев (95% ДИ 93,4-98,7), и лишь в 3,1% случаев уровень 25(OH)D был оптимальным [195].

Медиана иПТГ составила 43,02 [29,51; 58,53] пг/мл, общего кальция 2,17 [2,09; 2,27] ммоль/л, альбумин-скорректированного кальция 2,18 [2,11; 2,26] ммоль/л, фосфора 1,02 [0,90; 1,16] ммоль/л, магния 0,83 [0,77; 0,89] ммоль/л. Частота состояний минерального обмена представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Частота состояний минерального обмена

Состояние минерального обмена	Среди всех, n (%)	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	p
Нормокальциемия (2,15-2,55 ммоль/л)	116/193 (60,1)	61/101 (60,4)	55/92 (59,8)	0,585 <sup>2</sup>
Гипокальциемия по АСК (менее 2,15 ммоль/л)	75/193 (38,9)	38/101 (37,6)	37/92 (40,2)	
Гиперкальциемия по АСК (более 2,55 ммоль/л)	2/193 (1,0)	2/101 (2,0)	0 (0)	
Нормомагниемия (0,7-1,05 ммоль/л)	174/193 (90,1)	93/101 (92,1)	81/92 (88)	0,032 <sup>1</sup>
Гипомагниемия (менее 0,7 ммоль/л)	11/193 (5,7)	2/101 (2,0)	9/92 (9,8)	
Гипермагниемия (более 1,05 ммоль/л)	8/193 (4,1)	6/101 (6,0)	2/92 (2,2)	
Нормофосфатемия (0,74-1,05 ммоль/л)	114/141 (80,9)	55/71 (77,5)	59/70 (82,3)	0,157 <sup>1</sup>
Гипофосфатемия (менее 0,74 ммоль/л)	10/141 (7,1)	8/71 (11,3)	2/70 (2,9)	
Гиперфосфатемия (более 1,52 ммоль/л)	17/141 (12)	8/71 (11,3)	9/70 (12,9)	
Нормальный уровень витамина D (30-100 нг/мл)	6/193 (3,1)	4/101 (4)	2/92 (2,2)	0,756 <sup>1</sup>
Недостаточность витамина D (20-29 нг/мл)	30/193 (15,5)	15/101 (14,9)	15/92 (16,3)	
Дефицит витамина D (менее 20 нг/мл)	157/193 (81,3)	82/101 (81,2)	75/92 (81,5)	
ВГПТ (иПТГ более 65 пг/мл, после исключения пациента с ПГПТ)	36/193 (18,7)	15/101 (14,9)	21/92 (22,8)	0,183 <sup>1</sup>
Пациенты с иПТГ в диапазоне 15-65 пг/мл	149/193 (77,2)	80/101 (79,2)	69/92 (75,0)	
Пациенты с транзиторным гипопаратиреозом (иПТГ менее 15)	8/193 (4,1)	6/101 (5,9)	2/92 (2,2)	
<i>Примечание: 1 – <math>\chi^2</math>; 2 – точный критерий Фишера.</i>				

Альбумин-скорректированный кальций положительно со средней силой коррелировал с уровнем лейкоцитов. Уровень общего кальция отрицательно коррелировал со средней силой с маркерами воспаления (ЛДГ, ИЛ-6). Положительная взаимосвязь средней силы была выявлена между уровнем общего кальция и SpO<sub>2</sub>, а также между фосфором и лейкоцитами (таблица 2).

**Таблица 2.** Взаимосвязь показателей минерального обмена с маркерами воспаления и тяжести COVID-19

Параметр 1	Параметр 2	n	r	p, метод Спирмена
иПТГ, пг/мл	Ферритин, нг/мл	192	-0,15	0,043
	СРБ, мг/л	192	-0,15	0,037
25(ОН)D, нг/мл	ЛДГ, Ед/л	192	-0,25	<b>&lt;0,001</b>
	Прокальцитонин, нг/мл	53	-0,34	0,012
	SpO <sub>2</sub> , %	193	0,19	0,007
Общий кальций, ммоль/л	ЛДГ, Ед/л	192	-0,32	<b>&lt;0,001</b>
	СРБ, мг/л	193	-0,23	<b>0,002</b>
	ИЛ-6, пг/мл	160	-0,29	<b>&lt;0,001</b>
	D-димер, нг/мл	184	-0,16	0,035
	SpO <sub>2</sub> , %	193	0,42	<b>&lt;0,001</b>
	Степень КТ	193	-0,28	<b>&lt;0,001</b>
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	Лейкоциты, x10 <sup>9</sup> кл/л	193	0,30	<b>&lt;0,001</b>
	D-димер, нг/мл	184	0,16	0,029
	SpO <sub>2</sub> , %	193	0,19	0,007
Фосфор, ммоль/л	Лимфоциты, x10 <sup>9</sup> кл/л	141	0,32	<b>&lt;0,001</b>
	СРБ, мг/л	141	-0,19	0,025
	ИЛ-6, пг/мл	114	-0,21	0,022
Магний, ммоль/л	Лейкоциты, x10 <sup>9</sup> кл/л	182	0,15	0,042
	Ферритин, нг/мл	182	0,20	0,006
	ЛДГ, Ед/л	181	0,15	0,039
	ФРФ-23, пмоль/л	80	0,22	0,045

*Примечание: Поправка Бонферрони  $p_0=0,05/17=0,003$*

Медианы показателей минерального обмена в подгруппах в зависимости от положительного или отрицательного ПЦР-теста на COVID-19 не отличались (таблица 3).

**Таблица 3.** Характеристика минерального обмена в подгруппах COVID-19 «+» и COVID-19 «-»

Признак	COVID-19 «+»		COVID-19 «-»		p, U- тест
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
иПТГ, пг/мл	132	39,44 [28,67; 54,05]	60	46,25 [34,91; 70,92]	0,013
25(ОН)D, нг/мл	133	12,50 [8,09; 17,50]	60	9,82 [5,35; 16]	0,032
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	133	2,18 [2,11; 2,27]	60	2,17 [2,09; 2,24]	0,309
Фосфор, ммоль/л	97	1,0 [0,9; 1,15]	44	1,02 [0,91; 1,20]	0,478
Магний, ммоль/л	124	0,83 [0,78; 0,88]	58	0,86 [0,78; 0,90]	0,505

*Примечание: Поправка Бонферрони  $p_0=0,05/12=0,004$*

При сравнительном анализе показателей минерального обмена в зависимости от степени тяжести COVID-19 было выявлено, что общий кальций был ниже у пациентов с крайне тяжелым состоянием. При post-hoc анализе общий кальций был статистически значимо ниже в 4 подгруппе по сравнению с 1 и 2 подгруппами, а также в 3 подгруппе по сравнению с 1 (таблица 4).

**Таблица 4.** Сравнительный анализ показателей минерального обмена в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции

Степень тяжести	Легкая (группа 1)		Средняя (группа 2)		Тяжелая (группа 3)		Крайне тяжелая (группа 4)		p, критерий Краскела-Уоллиса	p, post-hoc
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]		
иПТГ, пг/мл	27	42,90 [32,22; 56,34]	84	40,35 [29,16; 58,43]	62	41,99 [27,91; 60,30]	19	50,00 [33,12; 88,00]	0,448	–
25(ОН)D, нг/мл	27	12,50 [6,07; 17,50]	85	14,0 [9,0; 18,4]	62	11,65 [6,7; 16,0]	19	7,5 [4,0; 10,1]	0,006	–
Общий кальций, ммоль/л	27	2,27 [2,19; 2,35]	85	2,21 [2,14; 2,27]	62	2,12 [2,05; 2,23]	19	2,10 [1,87; 2,15]	<b>&lt;0,001</b>	p <sub>1-2</sub> =0,199 p <sub>1-3</sub> = <b>0,004</b> p <sub>1-4</sub> = <b>0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,007 p <sub>2-4</sub> = <b>0,001</b> p <sub>3-4</sub> =0,657
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	27	2,19 [2,15; 2,26]	85	2,18 [2,12; 2,25]	62	2,13 [2,08; 2,26]	19	2,17 [2,00; 2,22]	0,353	–
Фосфор, ммоль/л	20	1,03 [0,99; 1,12]	67	1,00 [0,91; 1,13]	43	1,02 [0,87; 1,17]	11	1,17 [0,90; 1,37]	0,493	–
Магний, ммоль/л	25	0,85 [0,80; 0,89]	80	0,85 [0,80; 0,88]	59	0,81 [0,76; 0,89]	18	0,88 [0,70; 1,07]	0,156	–
ФРФ-23, пмоль/л	13	1,094 [0,732; 1,900]	39	0,913 [0,564; 2,230]	25	0,882 [0,596; 1,666]	3	0,74 [0,45; 2,65]	0,760	–

*Примечание: Поправка Бонферрони  $p_0=0,05/12=0,004$*

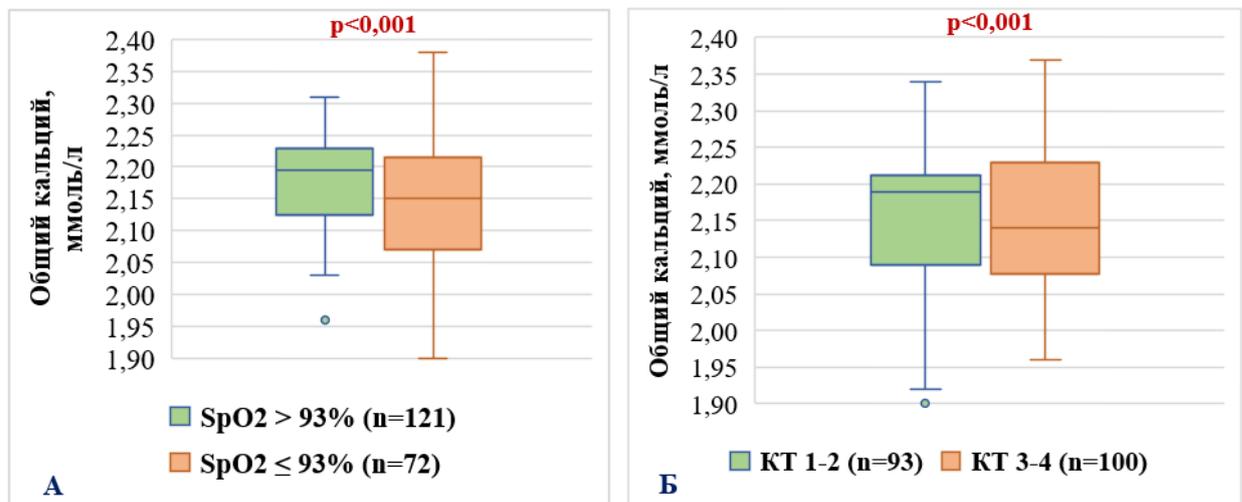
Гипермагниемия статистически значимо чаще встречалась у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 ( $p<0,001$ , критерий Фримена-Холтона). При попарном сравнении подгрупп гипермагниемия статистически значимо чаще встречалась у больных 4 подгруппы по сравнению со 2 подгруппой (в 5 раз чаще,  $p=0,001$ , post-hoc анализ) (таблица 5).

**Таблица 5.** Сравнительный анализ показателей минерального обмена в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции

Степень тяжести	Легкая (группа 1)		Средняя (группа 2)		Тяжелая (группа 3)		Крайне тяжелая (группа 4)		p	p, post-hoc
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)		
Гипокальциемия	27	6 (22,2)	84	28 (33,3)	62	33 (53,2)	19	9 (47,4)	0,018 <sup>1</sup>	–
Гипермагниемия	25	0 (0)	80	1 (1,3)	59	2 (3,4)	18	5 (27,8)	<0,001 <sup>2</sup>	p <sub>1-2</sub> =1,000 p <sub>1-3</sub> =1,000 p <sub>1-4</sub> =1,000 p <sub>2-3</sub> =1,000 p <sub>2-4</sub> = <b>0,001</b> p <sub>3-4</sub> =0,022
Гиперфосфатемия	20	1 (5)	67	7 (10,4)	43	5 (11,6)	11	4 (36,4)	0,065 <sup>2</sup>	–
Дефицит витамина D (менее 20 нг/мл)	27	22 (81,5)	85	66 (77,7)	62	52 (83,9)	19	17 (89,5)	0,603 <sup>1</sup>	–
Недостаточность витамина D (20-29 нг/мл)	27	5 (18,5)	85	15 (17,6)	62	8 (12,9)	19	2 (10,5)	0,762 <sup>1</sup>	–

Примечание: 1 —  $\chi^2$ , 2 — критерий Фримена-Холтона. Поправка Бонферрони  $p_0=0,05/12=0,004$

В подгруппе пациентов с низкой сатурацией отмечался статистически значимо более низкий уровень общего кальция. Кроме того, он был ниже и у пациентов с более тяжелым поражением легочной ткани по данным МСКТ (рисунок 1).



**Рисунок 1.** Взаимосвязь гипокальциемии с насыщением крови кислородом (А) и тяжестью поражения легких по данным МСКТ (Б)

В подгруппах по наличию или отсутствию ВГПТ при дефиците витамина D ожидаемо уровень иПТГ был выше в группе с ВГПТ (84,88 [70,92; 98,05 пг/мл] против 38,40 [27,91; 49,93] пг/мл,  $p<0,001$ ). По остальным показателям различий выявлено не было.

У пациентов с СД и МО была выявлена статистическая тенденция по уровням иПТГ и ФРФ-23, по сравнению с пациентами без СД и МО (таблица 6).

**Таблица 6.** Сравнительный анализ показателей минерального обмена у пациентов с СД и МО и без них

Показатель	Пациенты с СД и/или МО		Без СД и без МО		p, U-тест
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
иПТГ, пг/мл	43	46,70 [37,50; 68,44]	150	40,40 [29,18; 56,84]	0,046
ФРФ-23, пмоль/л	8	2,105 [1,176; 3,443]	72	0,865 [0,562; 1,703]	0,009
25(ОН)D, нг/мл	43	12,35 [6,96; 17,00]	150	11,8 [7,0; 17,3]	0,916
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	43	2,165 [2,12; 2,29]	150	2,18 [2,11; 2,24]	0,550
Фосфор, ммоль/л	26	1,04 [0,92; 1,22]	115	1,01 [0,90; 1,15]	0,236
Магний, ммоль/л	43	0,82 [0,74; 0,88]	133	0,84 [0,80; 0,89]	0,056
<i>Примечание: поправка Бонферрони <math>p_0=0,05/27=0,002</math></i>					

По частоте минеральных нарушений (гипокальциемия, недостаточность/дефицит витамина D, ВГПТ, гипوماгнемия, гипермагнемия, гипофосфатемия, гиперфосфатемия) подгруппы не отличались. При поступлении у пациентов, разделенных в зависимости от последующего прогноза госпитализации (летальный исход или выздоровление), в первом случае отмечались статистически значимо более низкие показатели общего кальция, альбумина и витамина D (таблица 7).

**Таблица 7.** Минеральный обмен у пациентов в зависимости от исхода

Показатель	Летальный исход		Выздоровление		p, U-test
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
иПТГ, пг/мл	15	51,47 [35,00; 92,65]	177	41,22 [29,18; 57,80]	0,071
Кальций общий, ммоль/л	15	2,04 [1,85; 2,13]	178	2,19 [2,10; 2,28]	<b>&lt;0,001</b>
Альбумин, г/л	15	35,5 [33; 37,5]	178	40,05 [37; 43]	<b>&lt;0,001</b>
Фосфор, ммоль/л	8	1,21 [0,945; 1,39]	133	1,01 [0,90; 1,15]	0,093
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	15	2,12 [1,98; 2,22]	178	2,18 [2,11; 2,26]	0,060
Магний, ммоль/л	14	0,94 [0,70; 1,12]	168	0,83 [0,78; 0,88]	0,025
25(ОН)D, нг/мл	15	7,50 [4,00; 9,83]	178	12,5 [7,7; 17,5]	<b>0,001</b>
<i>Примечание: поправка Бонферрони <math>p_0=0,05/14=0,0035</math></i>					

При сравнении частоты минеральных нарушений, помимо гипокальциемии по общему кальцию, статистически значимо чаще в подгруппе летального исхода встречалась гипермагнемия (рисунок 2).



**Рисунок 2.** Сравнительный анализ частоты гипермагниемии и гипокальциемии в подгруппах летального исхода и выздоровления

Статистически значимо чаще выявлялась гипермагниемия (в 6 и в 12 раз, соответственно); также, в подгруппе летального исхода статистически значимо чаще фиксировались случаи гиперфосфатемии (в 7 раз) (таблица 8).

**Таблица 8.** Сравнительное исследование сопутствующих COVID-19 состояний в зависимости от исхода

Состояние	Исход	Цитокиновый шторм n (%)	Перевод в ОРИТ n (%)	Летальный исход n (%)
Гипокальциемия «да» (n=76)		36 (47,4%)	17 (22,4%)	9 (11,8%)
Гипокальциемия «нет» (n=116)		32/115 (27,8%)	11 (9,5%)	6 (5,2%)
	<b>p</b>	0,006 <sup>1</sup>	0,013 <sup>1</sup>	0,092 <sup>1</sup>
Гипермагниемия «да» (n=8)		4 (50%)	6 (75%)	5 (62,5%)
Гипермагниемия «нет» (n=174)		62/173 (35,8%)	21 (12,1%)	9 (5,2%)
	<b>p</b>	0,661 <sup>2</sup>	<0,001 <sup>2</sup>	<0,001 <sup>2</sup>
Гипомагниемия «да» (n=9)		4 (44,4%)	2 (22,2%)	0 (0%)
Гипомагниемия «нет» (173)		62/172 (36,1%)	25 (14,5%)	14 (8,1%)
	<b>p</b>	0,877 <sup>2</sup>	0,874 <sup>2</sup>	1,000 <sup>3</sup>
Гиперфосфатемия «да» (n=17)		5 (29,4%)	5 (29,4%)	4 (23,5%)
Гиперфосфатемия «нет» (n=124)		33/123 (26,8%)	10 (8,1%)	4 (3,2%)
	<b>p</b>	0,947 <sup>2</sup>	0,024 <sup>2</sup>	0,005 <sup>2</sup>
Гипофосфатемия «да» (n=10)		4 (40%)	0 (0%)	0 (0%)
Гипофосфатемия «нет» (n=131)		34/130 (26,2%)	15 (11,5%)	8 (6,1%)
	<b>p</b>	0,562 <sup>2</sup>	0,600 <sup>3</sup>	1,000 <sup>3</sup>
Недостаточность и дефицит витамина D (n=187)		65/186 (35%)	28 (15%)	15 (8%)
Нормальный витамин D (n=6)		3 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
	<b>p</b>	0,745 <sup>2</sup>	0,596 <sup>3</sup>	1,000 <sup>3</sup>
Гипокалиемия «да» (n=33)		10/32 (31,3%)	6 (18,2%)	3 (9,1%)
Гипокалиемия «нет» (n=159)		58 (36,5%)	21 (13,2%)	11 (6,9%)
	<b>p</b>	0,573 <sup>1</sup>	0,636 <sup>2</sup>	0,945 <sup>2</sup>
Гипоальбуминемия «да» (n=28)		16 (57,1%)	11 (39,3%)	6 (21,4%)
Гипоальбуминемия «нет» (n=165)		52/164 (31,7%)	17 (10,3%)	9 (5,5%)
	<b>p</b>	0,009 <sup>1</sup>	<0,001 <sup>2</sup>	0,011 <sup>2</sup>

Продолжение таблицы 8				
Состояние	Исход	Цитокиновый шторм	Перевод в ОРИТ	Летальный исход
		n (%)	n (%)	n (%)
ВГПТ (n=34)		12 (35,3%)	9 (26,5%)	5 (14,7%)
Нормопаратгормонемия (n=158)		56/157 (35,7%)	19 (12%)	10 (6,3%)
	<b>p</b>	0,967 <sup>1</sup>	0,058 <sup>2</sup>	0,194 <sup>2</sup>
СД «да» (n=34)		17 (50%)	9 (26,5%)	4 (11,8%)
СД «нет» (n=159)		51/158 (32,3%)	19 (12%)	11 (6,9%)
	<b>p</b>	0,050 <sup>1</sup>	0,056 <sup>2</sup>	0,545 <sup>2</sup>
Примечание: 1 – $\chi^2$ , 2 – $\chi^2$ с поправкой Йетса, 3 – двусторонний точный критерий Фишера; поправка Бонферрони $p_0=0,05/10=0,005$				

В подгруппе ЦШ статистически значимо чаще встречались низкая сатурация и гипокальциемия по альбумин-скорректированному кальцию. В подгруппе ОРИТ «+» чаще встречались пациенты старше 60 лет, с сатурацией  $\leq 93\%$ , с гипокальциемией по общему кальцию, гипоальбуминемией и гипермагниемией (таблица 9).

**Таблица 9.** Сравнительный анализ маркеров тяжести течения COVID-19 в подгруппах ЦШ «+» и ЦШ «-» и ОРИТ «+» и ОРИТ «-»

Признак	ЦШ «+», n (%)	ЦШ «-», n (%)	p, $\chi^2$	ОРИТ «+», n (%)	ОРИТ «-», n (%)	p, $\chi^2$
Возраст:						
• старше 60 лет	35 (50,7)	59 (47,2)	0,638	23 (74,2)	70 (43,2)	<b>0,002</b>
• младше 60 лет	34 (49,3)	66 (52,8)		8 (25,8)	92 (56,8)	
Пол						
• м	44 (64,7)	57 (45,6)	0,011	18 (58)	83 (51,2)	0,486
• ж	24 (35,3)	68 (54,4)		13 (42)	79 (48,8)	
SpO <sub>2</sub>						
• $\leq 93\%$	34 (50)	37 (29,6)	<b>0,005</b>	20 (64,5)	51 (31,5)	<b>0,001</b>
• $> 93\%$	34 (50)	88 (70,4)		11 (35,5)	111 (68,5)	
Кальций общий						
• гипокальциемия «да»	35 (51,5)	44 (35,2)	0,028	23 (74,2)	56 (34,6)	<b>&lt;0,001</b>
• гипокальциемия «нет»	33 (48,5)	81 (64,8)		8 (25,8)	106 (65,4)	
Альбумин						
• гипоальбуминемия «да»	16 (23,5)	12 (9,6)	0,009	12 (38,7)	16 (9,9)	<b>&lt;0,001</b>
• гипоальбуминемия «нет»	52 (76,5)	113 (90,4)		19 (61,3)	146 (90,1)	
Альбумин-скорректированный кальций						
• гипокальциемия «да»	36 (53)	40 (32,3)	<b>0,005</b>	19 (61,3)	57 (35,4)	0,007
• гипокальциемия «нет»	32 (47)	84 (67,7)		12 (38,7)	104 (64,6)	

Продолжение таблицы 9						
Признак	ЦШ «+», n (%)	ЦШ «-», n (%)	p, $\chi^2$	ОРИТ «+», n (%)	ОРИТ «-», n (%)	p, $\chi^2$
Фосфор						
• гипофосфатемия «да»	4 (10,5)	6 (5,8)	0,552 <sup>1</sup>	0 (0)	10 (8,1)	0,361 <sup>2</sup>
• гипофосфатемия «нет»	34 (89,5)	97 (94,2)		18 (100)	113 (91,9)	
Магний						
• гипермагниемия «да»	4 (6)	4 (3,4)	0,652 <sup>1</sup>	6 (20,7)	2 (1,3)	<0,001 <sup>1</sup>
• гипермагниемия «нет»	62 (94)	112 (96,6)		23 (79,3)	151 (98,7)	
Калий						
• гипокалиемия «да»	10 (14,7)	23 (18,5)	0,500	6 (20)	27 (16,7)	0,657
• гипокалиемия «нет»	58 (85,3)	101 (81,5)		24 (80)	135 (83,3)	

Примечание: 1 –  $\chi^2$  с поправкой Йетса, 2 – двусторонний точный критерий Фишера; поправка Бонферрони  $p_0=0,05/9=0,0055$

В качестве потенциальных прогностических критериев развития ЦШ были выбраны  $SpO_2 \leq 93\%$  и гипокальциемия по альбумин-скорректированному кальцию, а для перевода в ОРИТ – возраст старше 60 лет, уровень  $SpO_2 \leq 93\%$ , гипокальциемия по общему кальцию, гипоальбуминемия и гипермагниемия. Данные признаки были сформированы в различные комбинации и был выполнен анализ их операционных характеристик.

Выявлена высокая точность правила отрицательного прогноза для комбинации признаков: гипокальциемия по общему кальцию и  $SpO_2 \leq 93\%$  (ПЦОР 91,1%, 95% ДИ 88,3-93,4%). Таким образом, при отсутствии их сочетания вероятность перевода в ОРИТ будет низкой и составит 8,9% (рисунок 3).



Примечание: гипокальциемия по общему кальцию. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ДИ – доверительный интервал; ДЧ – диагностическая чувствительность; ДС – диагностическая специфичность; ДИ – доверительный интервал; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

**Рисунок 3.** Операционные характеристики комбинации признаков перевода в ОРИТ:  $SpO_2 \leq 93\%$  + гипокальциемия по общему кальцию

Аналогично предыдущей комбинации, при анализе сочетания гипокальциемии по общему кальцию,  $SpO_2 \leq 93\%$  и гипоальбуминемии выявлены высокие операционные характеристики отрицательного результата (ПЦОР 88,2%, 95% ДИ 86-89,9%). Что позволило сформировать следующее правило: при отсутствии сочетания гипокальциемии по общему кальцию с  $SpO_2 \leq 93\%$  и с гипоальбуминемией вероятность перевода в ОРИТ будет низкой и составит 11,8% (рисунок 4).

Комбинации признаков	ОРИТ «+», n	ОРИТ «-», n
$SpO_2 \leq 93\%$ «+» и гипокальциемия «+», и гипоальбуминемия «+»	10	5
Любая комбинация, кроме: $SpO_2 \leq 93\%$ «+» и гипокальциемия «+», и гипоальбуминемия «+»	21	157

↓

ДЧ: 32,2%, 95% ДИ 19,5-41,8%;  
 ДС: 96,9%, 95% ДИ 94,5-98,7%;  
 ПЦПР: 66,7%, 95% ДИ 40,4-86,5%;  
 ПЦОР: 88,2%, 95% ДИ 86-89,9%.

*Примечание: гипокальциемия по общему кальцию. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ДИ – доверительный интервал; ДЧ – диагностическая чувствительность; ДС – диагностическая специфичность; ДИ – доверительный интервал; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата*

**Рисунок 4.** Операционные характеристики комбинации признаков перевода в ОРИТ:  $SpO_2 \leq 93\%$  + гипокальциемия по общему кальцию + гипоальбуминемия

Также, при отсутствии сочетания гипермагниемии с  $SpO_2 \leq 93\%$  риск перевода в ОРИТ будет низким – вероятность составит 13,4% (рисунок 5).

Комбинации признаков	ОРИТ «+», n	ОРИТ «-», n
$SpO_2 \leq 93\%$ «+» и гипермагниемия «+»	6	1
Любая комбинация, кроме: $SpO_2 \leq 93\%$ «+» и гипермагниемия «+»	25	161

↓

ДЧ: 19,4%, 95% ДИ 9,7-22,4%;  
 ДС: 99,4%, 95% ДИ 97,5-100%;  
 ПЦПР: 85,7%, 95% ДИ 43,1-99,2%;  
 ПЦОР: 86,6%, 95% ДИ 85-87,1%.

*Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ДИ – доверительный интервал; ДЧ – диагностическая чувствительность; ДС – диагностическая специфичность; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.*

**Рисунок 5.** Операционные характеристики комбинации признаков перевода в ОРИТ:  $SpO_2 \leq 93\%$  + гипермагниемия

При отсутствии сочетания возраста старше 60 лет с гипермагниемией вероятность перевода в ОРИТ составит 13,9% (рисунок 6).

Комбинации признаков	ОРИТ «+», n	ОРИТ «-», n
Возраст >60 лет «+» и гипермагниемия «+»	5	1
Любая комбинация, кроме: Возраст >60 лет «+» и гипермагниемия «+»	26	161



ДЧ: 16,1%, 95% ДИ 7,2-19,2%;  
ДС: 99,4%, 95% ДИ 97,7-100%;  
ПЦПР: 83,3%, 95% ДИ 37,4-99,1%;  
ПЦОР: 86,1%, 95% ДИ 84,6-86,6%.

*Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ДИ – доверительный интервал; ДЧ – диагностическая чувствительность; ДС – диагностическая специфичность; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.*

**Рисунок 6.** Операционные характеристики комбинации признаков перевода в ОРИТ: возраст >60 лет + гипермагниемия

И при отсутствии сочетания возраста старше 60 лет с  $SpO_2 \leq 93\%$ , гипокальциемией по общему кальцию и гипермагниемией вероятность перевода в ОРИТ составит 14,7% (рисунок 7).

Комбинации признаков	ОРИТ «+», n	ОРИТ «-», n
Возраст >60 лет «+» и $SpO_2 \leq 93\%$ , и гипокальциемия «+», и гипермагниемия «+»	3	0
Любая комбинация, кроме: Возраст >60 лет «+» и $SpO_2 \leq 93\%$ , и гипокальциемия «+», и гипермагниемия «+»	28	162



ДЧ: 9,7%, 95% ДИ 3-9,7%;  
ДС: 100%, 95% ДИ 98,7-100%;  
ПЦПР: 100%, 95% ДИ 31,5-100%;  
ПЦОР: 85,3%, 95% ДИ 84,2-85,3%.

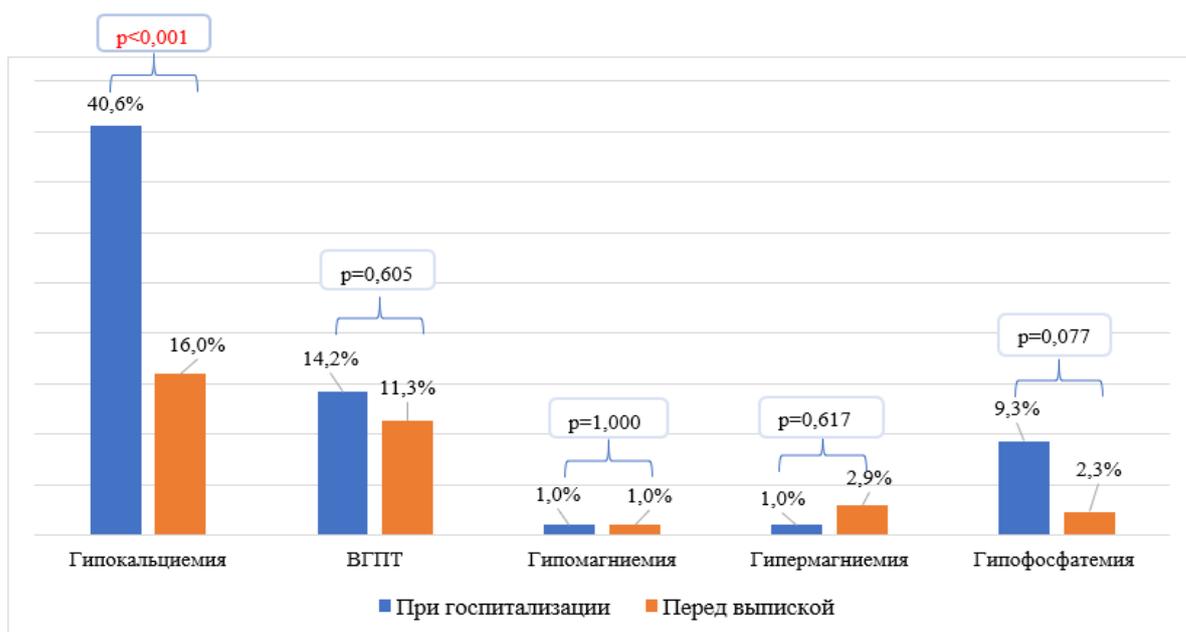
*Примечание: гипокальциемия по общему кальцию. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ДИ – доверительный интервал; ДЧ – диагностическая чувствительность; ДС – диагностическая специфичность; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.*

**Рисунок 7.** Операционные характеристики комбинации признаков перевода в ОРИТ: возраст >60 лет +  $SpO_2 \leq 93\%$  + гипокальциемия по общему кальцию + гипермагниемия

### Анализ минерального обмена в ходе госпитализации и его влияние на течение COVID-19. Оценка этиотропной и патогенетической терапии.

При оценке динамики показателей минерального обмена в течение госпитализации было отмечено, что уровень иПТГ увеличивался на 3 сутки и далее снижался к моменту выписки: при попарном сравнении статистически значимо выше уровень иПТГ был на 3 день по сравнению с 1 днем госпитализации, а также по сравнению с 7 днем. Общий и альбумин-скорректированный кальций были статистически более низкими в 1 сутки, а уже с 3 дня госпитализации наблюдалось их повышение, и эта тенденция сохранялась до конца госпитализации. Для фосфора и магния отмечалась похожая ситуация (табл. 10).

Перед выпиской нормокальциемия была достигнута в 84% случаев (против 59,4% в день поступления,  $p < 0,001$ ). Случаи гипокальциемии сократились на 24,6% (рисунок 8).



Примечание: для расчета значения «р» использовался критерий Мак-Немара. Поправка Бонферрони  $p_0 = 0,05/29 = 0,002$

**Рисунок 8.** Сравнение частоты минеральных нарушений у пациентов при госпитализации и перед выпиской

Таблица 10. Сравнительный анализ показателей минерального обмена по визитам

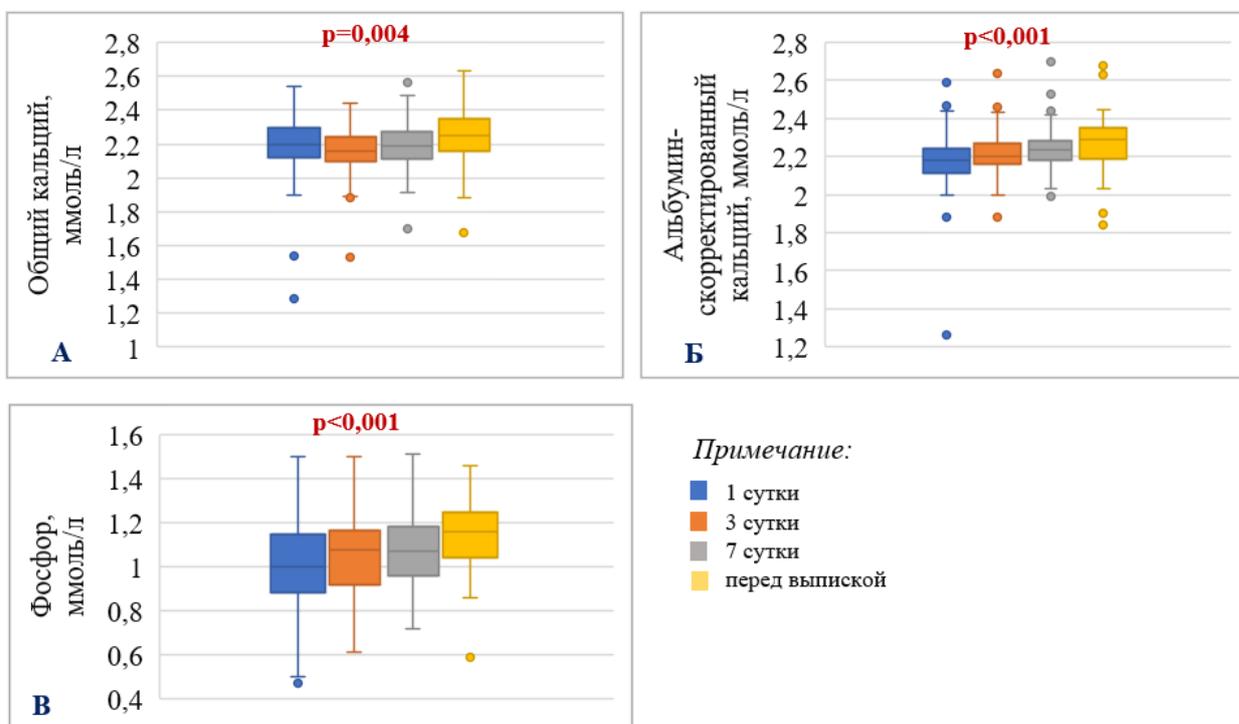
Признак	1 сутки (группа 1)		3 сутки (группа 2)		7 сутки (группа 3)		перед выпиской (группа 4)		p, критерий Фридмана	p, post-hoc
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]		
иПТГ, мг/мл	98	39,65 [27,30; 56,84]	98	41,71 [32,27; 60,50]	98	40,05 [29,80; 51,12]	98	38,56 [26,37; 49,82]	<0,001	p <sub>1-2</sub> =0,012 p <sub>1-3</sub> =1,000 p <sub>1-4</sub> =1,000 p <sub>2-3</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> =0,002 p <sub>3-4</sub> =1,000
Кальций общий, ммоль/л	103	2,20 [2,11; 2,28]	103	2,16 [2,10; 2,24]	103	2,19 [2,11; 2,27]	103	2,25 [2,16; 2,35]	<0,001	p <sub>1-2</sub> =0,015 p <sub>1-3</sub> =1,000 p <sub>1-4</sub> =0,004 p <sub>2-3</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> =0,002 p <sub>3-4</sub> =1,000
Альбумин, г/л	102	41 [38; 44]	102	38 [35; 40]	102	38 [35; 40]	102	39 [37; 42]	<0,001	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> =1,000 p <sub>2-4</sub> =0,017 p <sub>3-4</sub> <0,001
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	102	2,18 [2,11; 2,24]	102	2,20 [2,16; 2,26]	102	2,24 [2,18; 2,28]	102	2,29 [2,19; 2,35]	<0,001	p <sub>1-2</sub> =0,037 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> =0,003 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-4</sub> =0,042
Фосфор, ммоль/л	75	0,98 [0,87; 1,11]	75	1,04 [0,91; 1,15]	75	1,06 [0,96; 1,18]	75	1,16 [1,04; 1,25]	<0,001	p <sub>1-2</sub> =0,697 p <sub>1-3</sub> =0,009 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> =1,000 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-4</sub> =0,003
Магний, ммоль/л	98	0,84 [0,80; 0,89]	98	0,87 [0,81; 0,94]	98	0,89 [0,85; 0,94]	98	0,88 [0,84; 0,93]	<0,001	p <sub>1-2</sub> =0,042 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> =0,032 p <sub>2-4</sub> =0,752 p <sub>3-4</sub> =1,000

Примечание: Поправка Бонферрони  $p_0=0,05/6=0,008$

## Взаимосвязь показателей фосфорно-кальциевого обмена и проводимой терапии COVID-19.

37,7% пациентов (n=40) получали этиотропную терапию, из них 7,5% (n=3) – лопинавир+ритонавир. Патогенетическая терапия была назначена в 62,3% (n=66). Большую часть назначений занимал селективный и обратимый ингибитор JAK1 и JAK2 – барицитиниб, на втором месте по количеству назначений были препараты из группы рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1 – тоцилизумаб и сарилумаб.

На фоне монотерапии барицитинибом было выявлено статистически значимое повышение кальция, фосфора и магния к моменту выписки. При проведении post-hoc анализа статистически значимые различия подтвердились для общего кальция между 3 днем стационарного лечения и перед выпиской; для альбумин-скорректированного кальция между 1 и 7 днями, а также между 1 сутками и перед выпиской; для фосфора между 1 и 7 днями, 1 и перед выпиской, 3 и 7, а также 7 днем и перед выпиской; для магния между 1 и 7 днями (рисунок 9).



**Рисунок 9.** Динамика общего кальция (А), альбумин-скорректированного кальция (Б), фосфора (В) на фоне терапии барицитинибом

Различий в показателях минерального обмена по остальным терапевтическим комбинациям в ходе госпитализации (тоцилизумаб/сарилумаб и иммуноглобулин человека G/ГКС, барицитиниб и иммуноглобулин человека G/ГКС, этиотропная терапия) нами выявлено не было.

### Оценка состояния минерального обмена через 6 месяцев после выписки.

Всем пациентам после выписки из стационара давались рекомендации по компенсации уровня витамина D и коррекции гипокальциемии. На момент обследования через 6 месяцев препараты кальция и витамина D не принимались. При клиническом осмотре и лабораторном обследовании отклонений выявлено не было, за исключением недостаточного уровня витамина D (17,4 [10,5; 24,3] нг/мл).

При сравнительном анализе показателей в последний день госпитализации и через 6 месяцев отмечалось статистически значимое снижение уровня магния, фосфора и повышение иПТГ, по сравнению с последним днем госпитализации. Все показатели находились в пределах референсного интервала (таблица 11).

**Таблица 11.** Сравнительный анализ показателей минерального обмена терапии в последний день госпитализации и через 6 месяцев после выписки

Признак	Последний день госпитализации		Через 6 месяцев после выписки		p, W-тест
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
иПТГ, пг/мл	27	42,39 [29,09; 46,86]	27	48,93 [35,69; 55,4]	<b>0,003</b>
Кальций общий, ммоль/л	27	2,2 [2,15; 2,37]	27	2,28 [2,21; 2,37]	0,070
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	27	2,26 [2,18; 2,34]	27	2,2 [2,16; 2,25]	0,045
Фосфор, ммоль/л	27	1,08 [1,01; 1,16]	27	1,01 [0,91; 1,04]	<b>0,001</b>
Магний, ммоль/л	27	0,88 [0,82; 0,93]	27	0,82 [0,77; 0,85]	<b>0,002</b>
25(OH)D, нг/мл	27	12,5 [8,4; 18,4]	27	17,4 [10,5; 24,3]	0,090
<i>Примечание: поправка Бонферрони <math>p_0=0,05/6=0,008</math></i>					

## **ВЫВОДЫ**

1. При поступлении в стационар у пациентов с COVID-19 частота дефицита/недостаточности витамина D составила 96,8% (95% ДИ 93,4-98,7), гипокальциемии 39% (95% ДИ 31,9-46,1), отклонения в показателях фосфора и магния отмечались в 8,5% (95% ДИ 3,3-10,6] и 9,8% (95% ДИ 6,0-15,0) случаев, соответственно; ВГПТ наблюдался в 18,7% (95% ДИ 13,4-24,9), транзиторный гипопаратиреоз – в 4,1% случаев (95% ДИ 1,8-8,0).
2. Уровень общего кальция был более низким в подгруппе пациентов с низкой сатурацией и в подгруппе с более тяжелым поражением легочной ткани по результатам МСКТ, при крайне тяжелом и тяжелом течении COVID-19, а также у пациентов, которые в последующем имели летальный исход; гипермагниемия при поступлении достоверно чаще встречалась у пациентов с низкой сатурацией, при крайне тяжелом течении заболевания, а также у пациентов при переводе в ОРИТ и при летальном исходе; кроме того, для летального исхода бы характерен более низкий уровень 25(OH)D и чаще выявлялась гиперфосфатемия.
3. Для острого периода коронавирусной инфекции характерны более низкие уровни общего и альбумин-скорректированного кальция, фосфора и магния по сравнению с последующими периодами наблюдения при госпитализации; уровень иПТГ увеличивался на 3 сутки и далее снижался к моменту выписки.
4. Монотерапия барицитинибом сопровождается положительной динамикой показателей минерального обмена в ходе госпитализации, чего не наблюдается при применении других схем лечения.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При поступлении в стационар всем пациентам с COVID-19 рекомендуется оценка состояния минерального обмена.
2. Для прогнозирования риска перевода в ОРИТ могут быть использованы общий кальций, альбумин, магний в комбинации с возрастом и уровнем сатурации.

**Список работ, опубликованных автором по теме диссертации**

1. Статус минерального обмена у пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар / **Маганева И.С.**, Еремкина А.К., Бибик Е.Е., Горбачева А.М., Ковалева Е.В., Айнетинова А.Р., Мокрышева Н.Г. – DOI: 10.17116/profmed20202308164 // Профилактическая медицина. – 2020. – №8 (23). – С. 64-73.
2. Минеральный обмен и COVID-19: есть ли связь? / **Маганева И.С.**, Горбачева А.М., Бибик Е.Е., Абойшева Е.А., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. – DOI 10.26442/00403660.2021.10.201114 // Терапевтический архив. – 2021. – № 10 (93). – С. 1227-1233.
3. Динамика показателей минерального обмена у госпитализированных пациентов с COVID-19, влияние этиотропной и патогенетической терапии / **Маганева И.С.**, Бондаренко А.С., Милютин А.П., Елфимова А.Р., Бибик Е.Е., Никанкина Л.В., Тарбаева Н.В., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. – DOI 10.14341/probl13304 // Проблемы Эндокринологии – 2023 – №4 – С. 77-86.
4. COVID-19 and impaired calcium metabolism upon admission to the hospital / **Maganeva Irina**, Eremkina Anna, Bibik Ekaterina, Gorbacheva Anna, Kovaleva Elena, Aynetdinova Alina, Mokrysheva Natalia. – DOI: 10.1530/endoabs.73.AEP128. – Endocrine Abstracts. – 2021.
5. Минеральный обмен у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию: влияние специфической иммунотерапии / **Маганева И.С.**, Милютин А.П., Еремкина А.К. // Конференция по минеральному обмену и патологии околощитовидных желез. – Эндокальций. – 2022.
6. Нарушение минерального обмена и эндокринная патология у пациентов с коронавирусной инфекцией / **Маганева И.С.**, Бибик Е.Е., Еремкина А.К., Милютин А.П., Елфимова А.Р., Мокрышева Н.Г. // X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». – 2023.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 1,25(OH)<sub>2</sub>D – кальцитриол  
 АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2  
 БИТ – блок интенсивной терапии  
 ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз  
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
 ИЛ – интерлейкин  
 иПТГ – интактный паратиреоидный гормон  
 ИТФ – инозитол-1,4,5-трисфосфат  
 ИТФ-Р – рецепторы к инозитол-1,4,5-трисфосфату  
 ИФ – интерферон  
 ИФ-α – интерферон альфа  
 ИФРФ – интерферон-регулирующий фактор  
 ИФСГ – интерферон-стимулирующие гены  
 МАП – митохондриальный антивирусный протеин  
 ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром  
 ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция  
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
 ОШ – отношение шансов  
 ПТГ – паратиреоидный гормон  
 ОРДС – респираторный дистресс-синдром  
 РНК – рибонуклеиновая кислота  
 СНЖК – свободные ненасыщенные жирные кислоты  
 СРБ – С-реактивный белок  
 САМ – синдром активации макрофагов  
 ТОРС – тяжелый острый респираторный синдром  
 ТПР – Toll-подобные рецепторы  
 ТСП – трансмембранная сериновая протеаза типа 2  
 ТФР-β – трансформирующий фактор роста β  
 ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа  
 ФРФ-23 – фактор роста фибробластов 23  
 ААК-1 – адаптор-ассоциированная протеинкиназа 1-го типа и 2-го типа  
 ААК-2 – адаптор-ассоциированная протеинкиназа 2-го типа  
 АРАСНЕ II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II – шкала клинической оценки тяжести состояния пациента  
 Beta-CoV B – бета-штамм коронавируса SARS-CoV-2  
 Са – кальций  
 CD4+ Т-клетки – Т-хелперы  
 COVID-19 – coronavirus disease 2019  
 СYP27B1 – 1-α гидроксилаза  
 ДКК1 – диккопфа 1  
 Tregs – T-cells regulatory – регуляторные Т-лимфоциты  
 SpO<sub>2</sub> – насыщение крови кислородом  
 MERS – Middle East respiratory syndrome – ближневосточный респираторный синдром

NF- $\kappa$ B – нуклеарный фактор каппа В

PTH1-R – рецепторы к ПТГ

SARS – severe acute respiratory syndrome – тяжелый острый респираторный синдром

SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 – оболочечный одноцепочный (+) РНК-вирус, относящийся к подроду Sarbecovirusen рода Betacoronavirus

S-белок – Spike protein – шиповидный S-белок вируса SARS-CoV-2, придающий ему форму солнечной короны и определяющий его взаимодействие с клетками-мишенями

qSOFA – quick Sequential Organ Failure Assessment – упрощенная шкала оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса у пациентов в отделении интенсивной терапии и реанимации

VDR – рецепторы витамина D