

Государственный научный центр Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

МАГАНЕВА Ирина Сергеевна

**ХАРАКТЕРИСТИКА МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА ПРИ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

3.1.19. Эндокринология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Мокрышева Наталья Георгиевна,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Актуальность темы исследования	5
Степень разработанности темы исследования	6
Цель исследования	7
Задачи исследования	7
Научная новизна исследования	7
Теоретическая и практическая значимость работы.....	8
Основные положения, выносимые на защиту.....	9
Апробация результатов исследования	9
Публикации.....	10
Объем и структура диссертации	11
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Патогенетические аспекты и основы терапии COVID-19	12
1.1.1 Патогенетическая терапия COVID-19.....	18
1.2 Минеральный обмен в контексте жизнеугрожающих ситуаций	19
1.3 Минеральный обмен и его взаимосвязь с иммунным ответом	22
1.3.1 Кальций-чувствительный рецептор	22
1.3.2 Кальциевые каналы.....	24
1.3.3 Кальций.....	26
1.3.4 Паратиреоидный гормон	27
1.3.5 Витамин D	29
1.3.6 Фактор роста фибробластов 23	30
1.4 Нарушения минерального обмена при COVID-19	31
1.4.1 Гипокальциемия	31
1.4.2 Гипер- и гипопаратиреоз.....	35
1.4.3 Низкий статус витамина D (дефицит/недостаточность 25(OH)D).....	36
1.4.4 Гиперсекреция фактора роста фибробластов 23	37
1.5 Минеральный обмен на фоне терапии COVID-19.....	38
1.6 Заключение	39

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.	40
Критерии постановки диагноза.....	40
Медикаментозная терапия COVID-19.....	41
Этапы исследования.....	42
2.1 Оценка тяжести COVID-19 и анализ минерального обмена при поступлении в стационар.....	44
2.1.1 Дизайн исследования	44
2.1.2 Методы	47
2.2 Анализ минерального обмена в ходе госпитализации и его взаимосвязь с течением COVID-19. Оценка влияния этиотропной и патогенетической терапии.50	
2.2.1 Дизайн исследования	50
2.3 Динамическое исследование: оценка состояния минерального обмена через 6 месяцев после выписки.....	51
2.3.1 Дизайн исследования	52
2.3.2 Методы	52
2.4 Статистический анализ.....	52
2.5 Этическая экспертиза.....	54
2.6 Источник финансирования.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.	55
3.1 Результаты 1 этапа исследования: оценка тяжести COVID-19 и анализ минерального обмена при поступлении в стационар.....	55
3.1.1 Общая характеристика группы	55
3.1.2 Взаимосвязь маркеров воспаления и сопутствующих нарушений с тяжестью течения COVID-19	58
3.1.3 Минеральный обмен при COVID-19.....	58
3.1.4 Взаимосвязь минерального обмена с маркерами воспаления и тяжестью COVID-19.	60
3.1.5 Сравнительный анализ показателей минерального обмена при лабораторно положительном или отрицательном результате ПЦР-теста на COVID-19, а также в зависимости от тяжести течения COVID-19.....	60
3.1.6 Тяжесть состояния COVID-19 при дефиците витамина D в зависимости от наличия или отсутствия ВГПТ.....	67

<i>3.1.7 Ассоциация сахарного диабета и морбидного ожирения с тяжестью COVID-19 и минерального обмена</i>	<i>68</i>
<i>3.1.8 Прогноз риска тяжелого течения COVID-19 при нарушениях минерального обмена.....</i>	<i>71</i>
3.2 Результаты 2 этапа исследования: выборочное динамическое исследование: анализ минерального обмена в ходе госпитализации и его влияние на течение COVID-19. Оценка этиотропной и патогенетической терапии.....	78
<i>3.2.1 Анализ показателей минерального обмена в ходе госпитализации.....</i>	<i>79</i>
<i>3.2.2 Взаимосвязь показателей фосфорно-кальциевого обмена и проводимой терапии COVID-19.....</i>	<i>83</i>
3.3 Результаты 3 этапа исследования: оценка состояния минерального обмена через 6 месяцев после выписки.....	90
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	94
4.1 Анализ тяжести COVID-19 при поступлении в стационар.....	94
4.2 Минеральный обмен у пациентов с COVID-19 при поступлении.....	96
4.3 Минеральный обмен в ходе госпитализации и на фоне патогенетической или этиотропной терапии	105
Ограничения исследования	107
Заключение.....	108
Выводы.....	109
Практические рекомендации.....	109
Приложения.....	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	113
Список литературы.....	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — вирусное заболевание, впервые зафиксированное в китайском городе Ухань в декабре 2019 г. [1]. В первые месяцы 2020 г. оно переросло в пандемию с тяжелым поражением бронхолегочной системы, развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), коагулопатии и летального исхода [1; 2]. К середине июля 2020 г. в мире были зарегистрированы более 13 млн. случаев заболевания и более 500 тыс. смертей вследствие COVID-19. На 01 марта 2023 г. было зарегистрировано уже более 680 млн. случаев заболевания в мире с более, чем 6,8 млн. смертей [3]. С середины марта 2023 отмечалась тенденция к снижению количества случаев заболеваемости и смертности, и уже пятого мая всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила об окончании пандемии COVID-19. По заявлению главы ВОЗ Тедроса Гебрейесуса, за время пандемии по всему миру количество смертельных случаев может достигать более 20 млн. больных [4]. Темп новых случаев заболевания стих и стал носить характер сезонной эпидемии.

РНК-содержащий вирус, вызывающий COVID-19, является представителем семейства Coronaviridae, линии Beta-CoV В, названный SARS-CoV-2. Его генетическая последовательность на 80% сходна с последовательностью SARS-CoV. По степени патогенности он близок к коронавирусу ближневосточного респираторного синдрома (middle east respiratory syndrome, MERS) и к коронавирусу тяжелого острого респираторного синдрома (severe acute respiratory syndrome, SARS). Он передается воздушно-капельным и фекально-оральным путями, а вызванный им инфекционный процесс характеризуется разнообразием клинических проявлений [1; 2].

Практически с начала пандемии стала появляться информация, позволяющая предполагать наличие взаимосвязей между течением COVID-19 и состоянием минерального обмена. Активное участие ионов кальция в патогенезе вирусных инфекций объясняет высокую распространенность гипокальциемии, особенно у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением коронавирусной инфекции [5].

В условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) частота гипокальциемии почти в 4 раза выше, чем у пациентов линейных стационаров (88% против 26%) [6]. Не вызывает сомнения взаимосвязь недостаточности и дефицита 25(OH)D с тяжестью вирусных заболеваний. При изучении влияния витамина D на течение коронавирусной инфекции было показано, что сывороточные концентрации 25(OH)D обратно пропорциональны рискам внебольничных пневмоний и концентрации провоспалительных цитокинов, а низкий уровень витамина D приводит к высокому риску ОРДС [7; 8]. Некоторые исследования также показали повышение уровня маркеров воспаления при гиперпаратиреозе [9].

Таким образом, компоненты минерального обмена тесно взаимодействуют с иммунной системой и, по-видимому, влияют на ответную реакцию организма при COVID-19. Необходимо исследование этих влияний для уточнения патогенетических механизмов данных процессов, с целью поиска потенциальных мишеней в лечении новой коронавирусной инфекции.

Степень разработанности темы исследования

В мире уже известно об участии ионов кальция и витамина D в патогенезе острых респираторных заболеваний, а также о высокой распространенности гипокальциемии и дефицита витамина D у пациентов, находящихся в ОРИТ. Количество работ, демонстрирующих наличие нарушений минерального обмена среди больных COVID-19, а также их взаимосвязь с маркерами воспаления и тяжестью состояния, ограничено. В основном, они характеризуются небольшими выборками и отсутствием динамического анализа показателей минерального обмена в ходе стационарного лечения. Кроме того, существуют противоречивые данные о влиянии гипокальциемии, дефицита витамина D, гипермагниемии и гипофосфатемии на исходы заболевания. Также имеются описания единичных клинических случаев развития гипопаратиреоза на фоне инфекции SARS-CoV-2, предполагающие прямое воздействие вируса на паратиреоциты. В Российской Федерации подобные работы не проводились. Кроме того, результаты доступных исследований не позволяют сделать однозначные выводы о влиянии препаратов, упреждающих развитие цитокинового шторма (ЦШ) у пациентов с COVID-19, на

состояние околощитовидных желез и минеральный обмен в целом. Прогнозирование тяжелого течения COVID-19 в зависимости от нарушений минерального обмена ранее не проводилась.

Цель исследования

Изучить основные показатели минерального обмена у пациентов с активной стадией COVID-19, оценить их взаимосвязь с маркерами, отражающими тяжесть течения заболевания и 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 паратиреоидного гормона (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 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 клинико-анамнестических 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, риск летального исхода у них возрастает в 12 раз. Также при наличии на первичном этапе обследования гиперфосфатемии риск летального исхода повышается в 7 раз.

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. При исходно измененных показателях минерального обмена на фоне терапии Барицитинибом к моменту выписки достигается их нормализация

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 04 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 конференции «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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Патогенетические аспекты и основы терапии новой коронавирусной инфекции

В феврале 2020 г. ВОЗ дала официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом – Coronavirus disease 2019 (COVID-19) [10]. Возбудителем заболевания является SARS-CoV-2 – вирус сферической формы, имеющий размеры вирионов от 80 до 220 нм. Геном вируса состоит из однонитчатой молекулы РНК (молекулярная масса 6–8 млн. Да). Интересно, что за счет содержащихся в капсиде вируса гликопротеиновых тримерных шипов в виде больших булавовидных выступов, в мембране клетки-мишени возможно формирование ионных каналов [11]. Так, особый spike protein (S-белок), взаимодействующий с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), характеризуется более высокой аффинностью к своей мишени, чем S-белок SARS-CoV (в 10–20 раз выше) [12]). Это объясняет высокую инфицируемость клетки вирусом и его быстрое распространение.

На сегодняшний день известны следующие варианты SARS-CoV-2:

1. Варианты VOC – их биологические свойства способствуют высокой контагиозности и патогенности, нейтрализующей активности в отношении антител. К ним относятся: альфа- (впервые выявлена в Великобритании в сентябре 2020), бета- (ЮАР, май 2020); гамма- (Бразилия, ноябрь 2020); дельта- (Индия, октябрь 2020); омикрон (ЮАР и Ботсвана, ноября 2021).

2. Варианты VOI – их мутации способны менять свои же биологические свойства для выживаемости и распространения (варианты эталямбда и мю) [10].

Высокая распространенность вариантов дельта и омикрон объясняется наличием мутаций, которые повышают сродство S-белка к рецепторам АПФ2, а также ограничивают распознавание антителами вирусных антигенов.

Так же, как и при SARS-CoV, MERS-CoV (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома) и вирусе гриппа А (H1N1), но в большей степени, SARS-CoV-2 поражает эпителиальные клетки бронхов и альвеолоциты [11; 13-15]. Такая локализация поражения объясняется высокой экспрессией АПФ2 в эпителии

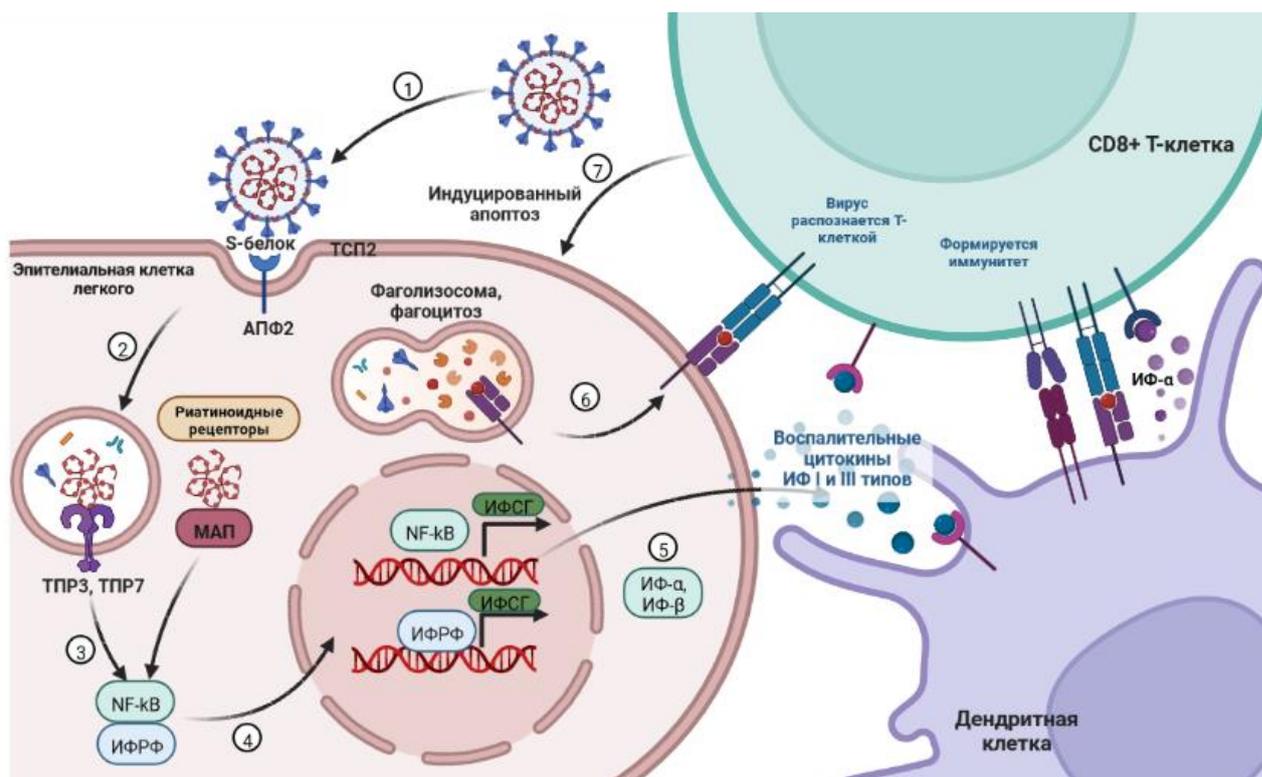
бронхов и легких (альвеолярные клетки II типа). АПФ2 является ингибитором ренин-ангиотензиновой системы (РАС), а его рецептор – основная мишень, с которой связывается S-белок SARS-CoV-2 [16]. Интересно, что SARS-CoV-2 чаще поражает мужчин, по сравнению с лицами женского пола, так как для первых характерен более высокий уровень экспрессии АПФ2 в альвеолоцитах [16]. Его экспрессия высока в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа, ротовой полости и особенно языка, что может объяснить потерю обоняния и искажение вкуса [17], а также в кератиноцитах пищевода, эпителиальных клетках желудка, подвздошной и прямой кишки, колоноцитах, что объясняет возникновение абдоминального и диспептического синдромов. Кроме того, АПФ2 располагается на эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках гладкой мускулатуры артерий, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга и других органов [16; 18].

Связывание SARS-CoV-2 с АПФ2 происходит с помощью клеточной трансмембранной сериновой протеазы типа 2 (ТСП2), которая активирует его S-белок [19]. Это соединение приводит к функциональной недостаточности АПФ2, блокирует его защитные функции, в связи с чем экспрессия АПФ2 повышается для последующего связывания его с вирусом. АПФ2 также зависим от интерферон-стимулированных генов (ИФСГ) в эпителиальных клетках, его экспрессия повышается под влиянием интерферонов (ИФ) I и II типа. В этой связи ген АПФ2 рассматривается как один из ИФСГ [16].

Кроме АПФ2 в распознавании вирусной РНК участвуют Toll-подобные рецепторы (ТПР) 3 и 7 типа, которые локализуются на внутриклеточной мембране клетки. ТПР 4 типа могут распознавать S-белок вируса и индуцировать активацию выработки провоспалительных цитокинов [12].

Известно, что S-белок SARS-CoV-2 может связываться со специальными гликопротеинами – лектинами, которые находятся на иммунных клетках хозяина С-типа, экспрессируются дендритными клетками и макрофагами [20]. Это приводит к подавлению их функции, вызывая высвобождение провоспалительных цитокинов и индукцию апоптоза Т-лимфоцитов, следствием чего может стать неадекватный иммунный ответ в виде гиперцитокинемии – ЦШ.

При легких формах COVID-19, когда в клетки мерцательного эпителия носоглотки попадают низковирулентные штаммы вируса, с помощью первичного иммунного ответа распространение вируса сдерживается. При недостаточной противовирусной защите и воздействии высоковирулентных штаммов SARS-CoV-2 поражаются альвеолоциты II типа, что запускает секрецию провоспалительных цитокинов/хемокинов (интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерферонов- α/β (ИФ α/β) и др.) [21]. Это способствует развитию тяжелой формы заболевания. ИЛ-1 β и ИЛ-6 наиболее изучены в развитии гипервоспаления у пациентов с COVID-19. Известно, что при COVID-19 они способствуют повышению уровня ферритина и развитию синдрома активации макрофагов (САР), гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) с высокой смертностью пациентов [12; 22; 23]. Основные этапы формирования иммунного ответа при проникновении SARS-CoV-2 представлены на рисунке 1.



Примечание:

ИФ – интерферон; ИФРФ – интерферон-регулирующий фактор; ИФСГ – интерферон-стимулирующие гены; МАП – митохондриальный противовирусный протеин; ТПР3, 7 – толл-подобные рецепторы 3, 7 типов; ТСП 2 – трансмембранная сериновая протеаза типа 2; NF-kB – нуклеарный фактор каппа В.

Рисунок создан самостоятельно с помощью биологической инфографики и визуализации BioRender (<https://app.biorender.com>). При его создании использовались данные из статей, указанных далее в описании.

Описание:

1. S-белок SARS-CoV-2 связывается с рецептором АПФ2 на эпителиальной клетке легкого с помощью ТСП2. После образования комплекса SARS-CoV-2/АПФ2 происходит его проникновение в клетку путем эндоцитоза.

2. В цитоплазме происходит репликация вируса. Вирусная РНК распознается следующими рецепторами: цитоплазматическими (сGAS, IFI16, STING, DA) [12; 22; 23], ретиноидными, ТПП 3 и 7 типов, лектино-подобными. Все ретиноидные рецепторы осуществляют сигналинг с использованием молекулы митохондриального антивирусного протеина (МАП).

3. После этого, и при активации рецептора ФНО- α , нуклеарного фактора каппа В (NF- κ B) и ряда внутриклеточных киназ, запускается димеризация и фосфорилирование регуляторных факторов ИФ (ИФРФ).

4. ИФРФ перемещаются в ядро клетки и взаимодействуют с участком ДНК, что приводит к последовательной индукции экспрессии генов сначала ИФ- β , потом ИФ- α , необходимых для развития противовирусного ответа [24; 25].

5. Воспалительные цитокины, ИФ выделяются в межклеточное пространство. В ответ на это плазмоцитоподобные дендритные клетки продуцируют ИФ- α .

6. Индукция ИФСГ способствует прямому противовирусному ответу, когда активируется синтез различных факторов (хемокинов, моноцитарных протеинов семейств, молекул адгезии (мембранный белок из суперсемейства иммуноглобулинов (activated leukocyte cell adhesion molecule, ALCAM). Они, в свою очередь, способствуют адгезии лимфоцитов и активации молекулы главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) I и II класса [26; 27]. В результате, клетка контролирует инфекцию без задействования сложного иммунного ответа, что предотвращает ее повреждение.

7. ИЛ, в частности ИЛ-8, вырабатываемый эпителиоцитами легких, усиливают приток нейтрофилов и Т-лимфоцитов в очаг воспаления, что способствует образованию так называемых внеклеточных ловушек (NET-neutrophil extracellular traps). С этим связывают быструю гибель клетки, массивное повреждение тканей и высокую смертность при COVID-19.

Рисунок 1. Распознавание коронавируса и формирование иммунного ответа (на примере эпителиальной клетки легкого)

В литературе описывают эффект ускользания SARS-CoV-2 от факторов врожденного иммунитета с последующей репликацией. Это достигается двумя характерными особенностями вируса: блокированием распознающих вирус рецепторов и нарушением ИФ-сигналинга, следствием чего является недостаточная индукция ИФСГ в инфицированных клетках [28]. При нарастании вирусной нагрузки выработка провоспалительных цитокинов становится сверхвысокой, что может приводить к развитию ЦШ [28; 29].

Таким образом, тяжелое течение COVID-19 характеризуется дисбалансом провоспалительных эффектов макрофагов дыхательных путей, истощением CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, что является результатом недостаточной продукции ИФ [30].

Известно, что поздний ИФ-ответ может ингибировать как пролиферацию Т-клеток, так и их выход из лимфоидных органов, следствием чего может стать их функциональное истощение. Так, Wei L.L. с соавт, и Qin C. с соавт. показали, что количество Treg-клеток у пациентов с COVID-19 обратно коррелирует с тяжестью заболевания [31].

Из важных маркеров, отражающих тяжесть инфекционного процесса, стоит отметить ферритин, концентрация которого значительно повышается при тяжелом течении COVID-19. Ферритин – это железосодержащий белок, который связывает свободные ионы железа, нейтрализуя его токсичные свойства и повышая растворимость. Ферритин в большинстве случаев воспринимается как маркер запаса железа и используется для диагностики железодефицитных состояний. Наряду с С-реактивным белком (СРБ), ферритин является острофазовым белком. Под влиянием провоспалительных цитокинов его синтез значительно усиливается [32]. Со своей стороны, ферритин способен индуцировать экспрессию про– и противовоспалительных цитокинов, выполняя иммуносупрессивную роль [33-37].

Существует предположение, что в условиях кислородного голодания и ацидоза в критическом состоянии, выход ферритина из гепатоцитов в кровь может быть проявлением защитного механизма, направленного на предупреждение повреждения клетки при превращении трехвалентного железа в двухвалентное [38]. Однако данное утверждение является дискуссионным [32].

По данным одного крупного метаанализа, в группах тяжелого течения COVID-19 и летального исхода наблюдалось значительное превышение ферритина, СРБ и ИЛ-6 по сравнению с легким течением заболевания и выздоровевшими пациентами. Коллеги предлагают использовать показатели для динамического мониторинга прогноза на протяжении госпитализации [39].

Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения заболевания, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при пневмонии. Концентрация СРБ увеличивалась у большинства пациентов, одновременно с увеличением ИЛ-6 и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [10].

В литературе можно найти достаточно данных, демонстрирующих значимость определения уровня D-димера при COVID-19, которые говорят о нем как о маркере гемостатических нарушений, показателе тяжести заболевания и риска летального исхода [40; 41].

Одной из теорий повышения D-димера является активация систем свертывания крови на фоне системного воспаления, которая способствует развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Попадая в дыхательные пути, SARS-CoV-2 запускает систему коагуляции легких. Увеличение провоспалительных цитокинов и липополисахаридов мембран клеток и их воздействие на моноциты примерно в 10 раз увеличивает продукцию тканевого фактора макрофагами и эндотелием. В свою очередь это приводит к активации внутрисосудистого свертывания, конечным итогом которого являются образование и отложение в интерстиции легких фибрина, и как следствие, повышение уровня D-димера [42].

ЛДГ – это цинксодержащий внутриклеточный гликолитический фермент, который участвует в обратимом превращении лактата в пируват и содержится в большинстве тканей организма (наиболее активен в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, почках, печени, легких, эритроцитах). ЛДГ может высвобождаться при повреждении тканей и служит неспецифическим индикатором гибели клетки. В исследовании Wu Му с соавт. у пациентов с тяжелым течением COVID-19 были выявлены более высокие значения ЛДГ ($1040,0 \pm 158,3$ Ед/л, $p < 0,010$), а время нормализации уровня ЛДГ положительно коррелировало с восстановлением легочной ткани по данным МСКТ [43]. В сравнительном исследовании 140 пациентов с COVID-19, Huang С. с соавт. показали высокую частоту повышения ЛДГ, при этом в 1,4 раза выше в группе больных, поступивших в ОРИТ [44].

Таким образом, при развитии ОРДС наибольшим значением для мониторинга состояния и оценки эффекта терапии обладают: ферритин, СРБ, ИЛ-6, D-димер, ЛДГ. Из специфических маркеров гипервоспаления рассматривают

также ИЛ-1 β , ФНО- α , демонстрирующих взаимосвязь с тяжестью COVID-19 и летальным исходом [45; 46].

1.1.1 Патогенетическая терапия COVID-19

В начале лечения пациентов с COVID-19, ввиду отсутствия противовирусных препаратов и быстрого развития гипервоспаления с последующим развитием ОРДС, полиорганной недостаточности и летального исхода, были предложены препараты, механизм действия которых был направлен на устранение ЦШ. Ингибирование цитокинов и путей их образования играет важную роль в прогнозе заболевания.

Ингибиторы янус-киназ

Янус-киназы (Janus kinases, JAKs) – внутриклеточные тирозинкиназы, являющиеся связующим звеном между сигнальной молекулой (например, ИФ, ИЛ) и мембранными рецепторами клетки [47]. При связывании цитокина с мембранным рецептором клетки происходит активация JAKs и запускается янус-киназный сигнальный путь (JAK-STAT): JAKs вызывают фосфорилирование STAT-протеинов (STAT-Signal Transducer and Activator of Transcription), их димеризацию, с обеспечением их транслокации в ядро, стимуляции апоптоза, иммунной регуляции, дифференциации клеточного цикла и транскрипции генов, индуцирующих синтез цитокинов, поддерживающих процессы воспаления [47]. В связи с этим, появилась необходимость использовать препараты, блокирующие данный сигнальный путь и, соответственно, снижающие продукцию цитокинов. Согласно временным методическим рекомендациям по COVID-19, для этих целей был рекомендован барицитиниб (ингибитор JAK1 и JAK2), используемый при лечении ревматоидного артрита [48]. Еще один важный эффект препарата – блокирование протеинкиназы 1, что способствует снижению активности эндоцитоза вирусов в клеточную мембрану [49].

В исследовании Stebbing J. с соавт. показали значимое снижение ИЛ-6, зависящее от назначаемой дозы барицитиниба, а также снижение СРБ [50]. А Cantini F. с коллегами продемонстрировали, что назначение барицитиниба

позволяет снизить перевод в ОРИТ в отличие от контрольной группы (0,88% против 17,9%, $p=0,019$) [51].

Генно-инженерные биологические препараты

Учитывая решающую роль цитокинов в развитии гипервоспаления при COVID-19, в частности ИЛ-6, именно ингибиторы биологических эффектов ИЛ-6 были включены в список упреждающей тяжелой течения COVID-19 терапии. Одним из таких препаратов стал тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулина G (IgG1) [52]. Блокада рецепторов ИЛ-6 и прерывание сигнального пути приводит к снижению продукции других провоспалительных цитокинов и хемокинов, активации иммунорегуляторных клеток [52; 53]. При анализе эффективности лечения тоцилизумабом продемонстрировано снижение риска перевода на ИВЛ и летального исхода [53; 54]. В одном из первых метаанализов с включением 1358 пациентов с COVID-19, Malgic J. с соавт. продемонстрировали, что смертность в группе тоцилизумаба была ниже на 12% по сравнению с контрольной группой [отношение шансов (ОШ) 0,27, 95% ДИ 0,12-0,59; разница рисков = 12% (95% ДИ 4,6-20,0) [55].

Аналогичным антицитокиновым действием обладает сарилумаб [56]. Однако, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 416 пациентов было показано, что применение сарилумаба значимо не влияет на клиническое течение заболевания [57].

1.2 Минеральный обмен в контексте жизнеугрожающих ситуаций

Нарушения минерального обмена при инфекционных заболеваниях могут оказывать влияние как на дыхательную систему, так и предопределять общую тяжесть состояния больных. Известно о влиянии изменений кальциевого гомеостаза при различной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ) на сердечно-сосудистую и дыхательную системы.

Гипокальциемия часто встречается у больных в критическом состоянии [5]. Снижение уровня кальция крови влияет на сократимость миокарда и может приводить к нарушению проводимости и ритма сердца (модификации сегмента ST,

удлинение интервала QT), вплоть до развития желудочковых аритмий [58]. Гипокальциемия отражает тяжесть заболевания в целом, на что указывает обратная корреляция между показателями кальция крови и суммарным баллом по шкале APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II – шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния II), помогая прогнозировать риск летального исхода [59].

Поводом для исследования взаимосвязи между нарушениями минерального обмена и COVID-19 стали данные о высокой частоте гипокальциемии при различных инфекциях и ее взаимосвязь с тяжелым состоянием [5; 60; 61].

Гипопаратиреоз, сопровождающийся гипокальциемией и гиперфосфатемией, характеризуется повышенной нервно-мышечной возбудимостью. При выраженной гипокальциемии на фоне приступов тетании может возникать ларингоспазм, бронхоспазм, спастические сокращения диафрагмы и мышц грудной клетки с нарушением дыхания, что усугубляет течение респираторных заболеваний [61; 62]. Известно о развитии гипопаратиреоза в результате повреждения ОЩЖ в контексте аутоиммунного поражения, гранулематозных заболеваний, таких как саркоидоз, амилоидоз [62; 63], а также на фоне вирусных инфекций и при метастазировании злокачественных опухолей другой локализации [63].

Дефицит витамина D ассоциирован с более высоким риском заражения респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией, туберкулезом и гриппом, а также является одним из факторов риска развития SARS [64-66]. По некоторым данным, недостаточность витамина D достигает 60% среди больных с бронхообструктивными заболеваниями и ассоциирована с увеличением случаев или ухудшением контроля над бронхиальной астмой, а также хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [67].

Известно, что в ответ на проникновение в организм бактериальных и вирусных агентов, витамин D при взаимодействии с рецепторами витамином D (VDR) в иммунных клетках, модулирует врожденные и приобретенные механизмы иммунного ответа [67; 68]. Показано, что при его уровне менее 30 нг/мл у

пациентов с сезонными вирусными заболеваниями были более выраженными лабораторные и клинические проявления (повышение СРБ, одышка, признаки дыхательной недостаточности). В контексте коронавирусной инфекции отмечено, что назначение витамина D снижало активность маркеров воспаления, тем самым благоприятно воздействовало на тяжесть и прогноз заболевания [68]. Кроме того, в разных исследованиях показано, что дефицит витамина D приводит к эндотелиальной дисфункции, увеличению перекисного окисления липидов и воспаления, развитию сосудистой кальцификации, что напрямую взаимосвязано с увеличением риска сердечно-сосудистых катастроф [68].

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) нередко может сопровождать хроническую болезнь почек (ХБП), особенно при значимом снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Однако его истинная распространенность на различных стадиях ХБП остается неизвестной, что связано с тем, что оптимальные сывороточные концентрации иПТГ для преддиализных стадий до сих пор не определены. По результатам международного проспективного когортного исследования Dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS), ВГПТ у пациентов на гемодиализе, определяемый как стойкое повышение уровня иПТГ > 600 пг/мл, встречался наиболее часто в Российской Федерации – в 30% случаев. На втором месте была Саудовская Аравия (27%). В странах Европы распространенность составила 8–21% [69]. У больных с тяжелыми формами эндокринной патологии, как правило при претерминальной почечной недостаточности и у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом, на фоне респираторной вирусной инфекции наблюдаются одышка, сухой кашель и ограничение экскурсии грудной клетки, приводящие к гипоксемии, а у трети пациентов - легочная гипертензия. При этом, статистически значимой взаимосвязи дыхательных нарушений со степенью кальцификации легочной артерии и уровнем иПТГ не обнаружено [70].

При первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ), в контексте поражения опорно-двигательного аппарата, в целом могут поражаться и дыхательные мышцы, а степень их дисфункции положительно коррелирует с показателями иПТГ и

сывороточного кальция. Остро развивающаяся тяжелая гиперкальциемия (уровень общего кальция более 3,5 ммоль/л, ионизированного кальция более 1,8 ммоль/л) представляет собой опасное для жизни состояние и характеризуется развитием ОРДС, симптомами полиорганной недостаточности [71-73].

Жизнеугрожающие состояния с нарушением дыхания описаны также и при тяжелой ПТГ-независимой гиперкальциемии. На фоне гиперкальциемического криза у онкологических пациентов зафиксированы признаки ОРДС, в двух случаях наступил смертельный исход вследствие дыхательной недостаточности при повышении уровня кальция в плазме более 6 ммоль/л [72]. Эксперименты на животных моделях показали, что гиперкальциемия более 5 ммоль/л вызывает тяжелое острое повреждение легких с повышенной активностью синтазы оксида азота (NO-синтазы) в альвеолярных макрофагах и эпителиальных клетках, гиперпродукцией нитратов/нитритов, метилгуанидина, провоспалительных цитокинов и прокальцитонина (сепсис-подобный синдром) [73].

1.3 Минеральный обмен и его взаимосвязь с иммунным ответом

Иммунная система включает огромный комплекс клеточных и гуморальных факторов, при взаимодействии которых формируется иммунный ответ. Взаимосвязь нарушений минерального обмена с COVID-19 необходимо начать обсуждать с позиции понимания фундаментальных механизмов взаимодействия компонентов минерального обмена с иммунной системой.

1.3.1 Кальций-чувствительный рецептор

Кальций-чувствительный рецептор (CaSR, относится к суперсемейству G-белков-сопряженных рецепторов) представляет собой димерный белок, располагающийся на клеточной мембране и играющий ключевую роль в минеральном обмене [74; 75]. Максимальная экспрессия CaSR отмечается в ОЩЖ и почках. Его основная физиологическая функция заключается в выявлении незначительных колебаний внеклеточного кальция и поддержании постоянной концентрации Ca^{2+} в крови путем модуляции высвобождения ПТГ из паратиреоцитов, контроля реабсорбции кальция в дистальном прямом канальце петли Генле [74-76].

Экспрессия CaSR выявлена и в других органах и тканях, в том числе в гладких миоцитах дыхательных путей и эпителии бронхов. Показано, что CaSR экспрессируется в легких плода человека, участвуя в формировании респираторной системы. У взрослого человека данный рецептор обнаружен в эпителии бронхов и гладких миоцитах дыхательных путей. Его сверхэкспрессия в слизистой оболочке бронхов при бронхиальной астме, обусловленная накоплением поликатионов, может приводить к локальному притоку кальция с развитием бронхообструкции. Патологическое увеличение CaSR также описано при развитии идиопатической легочной гипертензии [74-78].

В 1997 г. Vornefalk E. с соавт. впервые сообщили о наличии в иммунных клетках чувствительного к кальцию механизма, регулирующего их активность, в том числе и секрецию цитокинов [78]. Было показано, что внеклеточный кальций *in vitro* и *in vivo* способствует высвобождению ИЛ-6 из мононуклеарных клеток крови. House M.G. с соавт. в том же году обнаружили экспрессию CaSR в гемопоэтических клетках-предшественниках, в частности, в мононуклеарных клетках костного мозга человека и мышей [79]. А Yamaguchi T. с соавт. доказали его экспрессию в моноцитах человека [80]. Дальнейшие работы показали, что влияние внеклеточного кальция на CaSR опосредует клеточный хемотаксис, секрецию ИЛ-1 β , запускает противовоспалительную реакцию [81-86]. В полиморфноядерных нейтрофилах крови CaSR регулирует активацию иммунных клеток, воздействуя на нуклеарный фактор каппа бета (NF- κ B) [87]. Экспрессия CaSR Т-лимфоцитами вызывает апоптоз клетки, стимуляцию ФНО- α и продукцию ИЛ [88]. Предполагается, что использование ингибиторов CaSR при инфекционных заболеваниях, в том числе при COVID-19, поможет устранить повышенный уровень внутриклеточного кальция, регулировать окислительный стресс, провоспалительные механизмы и клеточный апоптоз [89; 90].

В некоторых исследованиях продемонстрировано снижение чувствительности рецептора к кальцию при воспалительных процессах у пациентов с идиопатическим гипопаратиреозом, обусловленное выработкой аутоантител к нему специфическими CD8⁺ Т-клетками [90-92]. Habibullah M. с

соавт. в 2018 г. идентифицировали несколько CaSR-аутоантител, которые выключали функциональную активность CaSR при воспалении, способствуя развитию гипопаратиреоза [91]. В 1997 году Nielsen P. K. с соавт. выявили, что ИЛ-1 β активирует мРНК CaSR бычьих ОЦЖ [93], а Carlstedt E. в 1999 г. *in vitro* обнаружил, что ИЛ-6 подавляет секрецию ПТГ в ОЦЖ крупного рогатого скота [94], что также дает возможность заподозрить нарушение функции CaSR и при COVID-19, с развитием гипопаратиреоза и гипокальциемии.

1.3.2 Кальциевые каналы

Кальций – важнейший микроэлемент в минеральном обмене, который поддерживается в определенной концентрации различными механизмами, обеспечивая функциональную активность всех органов и систем [92; 95-99].

Повышение концентрации кальция в цитозоле используется в качестве универсального сигнального механизма для управления такими биологическими процессами, как экзоцитоз, сокращение, рост и гибель клеток [100-102].

Существует несколько различных типов потенциал зависимых кальциевых каналов: каналы L-типа (длиннопроводящие) – в основном встречаются в скелетных и гладких миоцитах, костной ткани (остеобластах) и сердце (миоциты желудочков); каналы N-типа (не-L или нейрональные), P/Q-типа (Пуркинье и гранулярные) и R-типа (резистентные к дигидропиридину) - демонстрируют более длительную проводимость и экспрессируются по всей нервной системе; каналы T-типа (транзиентные) обеспечивают кратковременную проводимость и обнаруживаются в нейронах и клетках, обладающих кардиостимуляторной активностью. Активация каналов приводит к возникновению Ca²⁺-зависимых процессов [103].

За последнее десятилетие ученые значительно продвинулись в поисках ответов на вопросы клеточного сигналинга, связанные с профилем кальциевого ответа. В качестве основного механизма повышения уровня кальция в цитозоле рассматривают его пространственно-временное распределение [104].

В большинстве случаев кальциевый сигнал представляет собой одиночные короткие всплески концентрации в цитозоле, которые, например, запускают

сокращение мышц или выброс нейронами медиатора. Когда требуются длительные периоды повышения внутриклеточного уровня кальция для стимуляции этих процессов, чаще всего эпизоды подъема Ca^{2+} многократно повторяются, при этом колебания могут продолжаться от 1–60 сек. (в клетках печени и поджелудочной железы) до 24 часов (кальциевый осциллятор, который запускает митоз в клетке) [105]. Отмечается, что такие колебания инициируются и поддерживаются самой клеткой до тех пор, пока действует стимул. Колебания могут инициировать различные ионные каналы, но главный способ их генерации, по-видимому, связан с фосфоинозитидным сигнальным путем [106].

Важным условием для порождения колебаний электролита является система положительной и отрицательной обратной связи. Молекулой-посредником в данном случае выступает инозитол-1,4,5-трисфосфат (ИТФ), открытый еще в 1983 году, его рецепторы (ИТФ-Р), а также рианодиновые рецепторы на мембране эндоплазматического ретикулума [107]. Оба типа рецепторов активируются при повышении цитозольного уровня Ca^{2+} , однако предельно высокие концентрации Ca^{2+} , наоборот, «выключают» эти каналы. Так обеспечивается восходящая и нисходящая фазы кальциевых колебаний. При длительном возбуждении клетки используют именно принцип таких колебаний, а не держат концентрацию Ca^{2+} на стабильно высоком уровне. Это связано со следующими преимуществами:

1. Непродолжительное по времени увеличение Ca^{2+} позволяет клетке избежать запуска клеточной гибели путем некроза и апоптоза [108].
2. Периодически повышающаяся концентрация Ca^{2+} в клетке быстрее запускает клеточный ответ, в отличие от стабильно повышенной концентрации кальция такой же амплитуды и длительности [109].

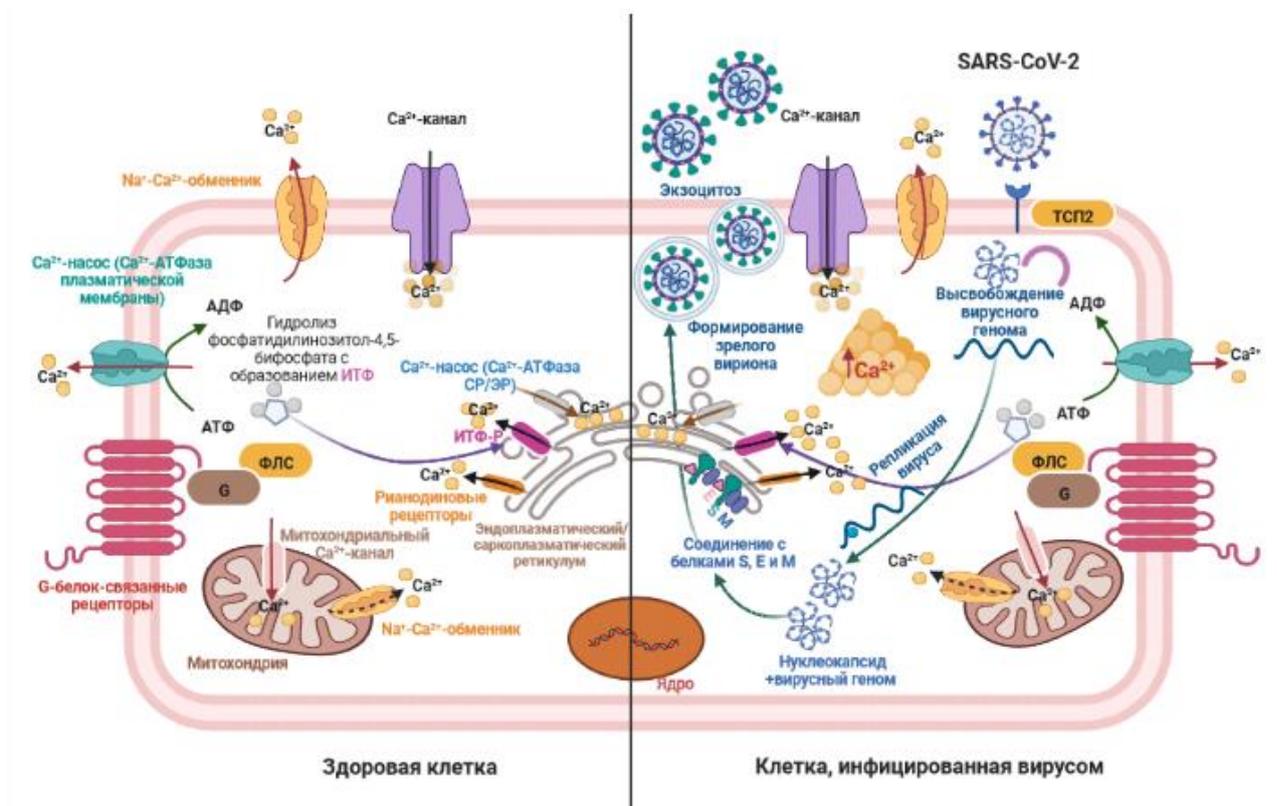
Такое разнообразие кальциевых каналов, их функциональной активности и локализация обуславливает необходимость изучения кальциевого гомеостаза во всех жизненных процессах, в том числе при развитии воспаления, вызванного вирусной инфекцией [110].

1.3.3 Кальций

Кальций принимает активное участие в формировании иммунного ответа при внедрении патогенного агента. Повышение его внутриклеточной концентрации в иммунокомпетентных клетках способствует активации и пролиферации лимфоцитов [111]. Изменение концентрации кальция в эндоплазматическом ретикулуме или аппарате Гольджи может ингибировать перенос белков хозяина и наоборот, способствовать созреванию вирусных белков. Ингибирование белков хозяина нарушает противовирусный иммунный ответ, в то время как стимулирование созревания белков вируса способствует его размножению [112].

Кальций контролирует образование антител, а также участвует в процессе продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β) [113]. Следующее за этим избыточное высвобождение внутриклеточного кальция приводит к повышенной проницаемости митохондрий, клеточной мембраны и притоку внеклеточного кальция, ведущего к некрозу или апоптозу, что обеспечивает клеточный иммунитет [114; 115].

Вирусы используют различные клетки для репликации, вызывая их дисфункцию, что сопровождается аномально высокой концентрацией внутриклеточного Ca^{2+} [111-113]. Было продемонстрировано важное значение кальция для попадания оболочечных вирусов в клетку, в том числе SARS-CoV, MERS-CoV и вируса Эбола. Кальций способствует репликации вирусов путем взаимодействия с фузогенным белком (белком оболочки вируса, катализирующим слияние вирусной мембраны с мембраной эндосомы) [116; 117]. В 2015 г. Nieto-Torres J.L. и соавт. продемонстрировали, что белок оболочки (E) коронавируса, вызывающего тяжелый SARS-CoV, образует белково-липидные каналы в мембранах комплекса Гольджи, проницаемые для ионов кальция. Активный транспорт иона через каналы E-белка стимулировал продукцию ИЛ-1 β . Ионные нарушения на клеточном уровне, индуцированные E-белком SARS-CoV, ассоциируются с иммунопатологическими последствиями и ухудшением состояния инфицированного организма [113] (рис. 2).



Примечание: АДФ – аденозиндифосфат; АТФ – аденозинтрифосфат; ИТФ - инозитол-1,4,5-трисфосфат; ТСП 2 – трансмембранная сериновая протеаза типа 2; ФЛС – фосфолипаза С. Рисунок создан самостоятельно с помощью биологической инфографики и визуализации BioRender (<https://app.biorender.com>). При его создании использовались данные из статей, указанных далее в описании.

Описание рисунка. Вовлечение ИТФ-Р активировать фосфолипазу С (ФЛС), которая гидролизует фосфатидинозитол-4,5-бифосфат с образованием ИТФ. Активация ИТФ-Р повышает чувствительность ИТФ к Ca²⁺. Влияние вирусных белков на ИТФ и ИТФ-Р приводит к высвобождению кальция. Плазматическая мембрана является первым барьером на пути вирусов. На клеточной плазматической мембране распределены Ca²⁺-каналы и насосы, которые становятся непосредственной мишенью вирусов. После проникновения в клетку-хозяина, вирусы стимулируют или ингибируют высвобождение кальция из внутренних хранилищ клетки посредством воздействия на кальциевые каналы. Изменение концентрации кальция в цитозоле может вызвать дальнейшее нарушение клеточной целостности функций, что способствует выживанию и репликации вируса и гибели клетки [116-119]. Митохондрии могут использовать Ca²⁺ для образования большего количества энергии с целью поддержки непрерывной репликации вируса.

Рисунок 2. Обмен кальция в здоровой клетке и при инфицировании вирусом (адаптировано из Chen Xingjuan et al. «Host Calcium Channels and Pumps in Viral Infections» [119])

1.3.4 Паратиреоидный гормон

Для многих воспалительных цитокинов конечной точкой приложения является моноцитоподобный предшественник остеокластов и сам остеокласт [120-

122]. Это стало предпосылкой для поиска взаимосвязи между ПТГ и иммунной системой.

Впервые рецепторы к ПТГ (PTH1-R) были обнаружены Yamamoto I. и соавт. в 1983 году на поверхности бычьих лимфоцитов [123], впоследствии они были идентифицированы на человеческих мононуклеарных клетках и других лейкоцитах (CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетках) [9].

Через PTH1-R, находящийся на мезенхимальной стволовой клетке, активируется канонический Wnt-путь, направляющий развитие клетки по пути остеобластогенеза и блокирующий хондро- и адипогенез. ПТГ также влияет на фосфорилирование Wnt-ко-рецептора — протеина, связанного с липопротеином низкой плотности-6, и β -катенина, являющегося главным внутриклеточным компонентом сигнального пути и регулирующего транскрипцию генов. Активация PTH1-R на Т-лимфоцитах костного мозга способствует повышению экспрессии WNT10b, характеризующегося наиболее сильной стимуляцией костеобразования. Кроме того, ПТГ тормозит экспрессию основных ингибиторов Wnt-сигнала склеростина и диккопфа 1 (DKK1) в остеобластах и остеоцитах [72; 124].

Несмотря на ключевое значение клеток остеогенного ряда и склеростина для регуляции активности ПТГ, часть его эффектов может реализоваться независимо от них за счет изолированного влияния на Т-клетки. Для ПТГ характерны анаболические эффекты в трабекулярной кости (но не в кортикальной), что было продемонстрировано в исследованиях на нокаутированных по Wnt10b мышах [9; 125]. К Т-клеткам, определяющим анаболическую активность ПТГ, относятся CD8⁺ Т-лимфоциты, имеющие на своей поверхности большее количество PTH1-R, чем CD4⁺ [126]. CD8⁺ в ответ на связывание ПТГ с рецептором экспрессируют Wnt10b, необходимый для активации Wnt-сигнального пути в остеобластных клетках.

Tregs представляют собой CD4⁺ Т-лимфоциты, играющие критическую роль в поддержании иммунного ответа и иммунного гомеостаза. *In vitro* обычные CD4⁺ Т-клетки дифференцируются в Tregs путем стимуляции Т-клеточного рецептора под влиянием трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) и ИЛ-2 [127].

Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИРФ-1) был признан дополнительным индуктором Tregs. Поскольку ПТГ увеличивает продукцию ФНО- β и ИРФ-1 в кости, вероятно, он может индуцировать созревание Tregs [128].

Результаты экспериментальных работ свидетельствуют о прямом эффекте ПТГ на пролиферацию, внутриклеточный обмен и производство антител В-лимфоцитами. Alexiewicz J.M. и соавт. обнаружили, что обе интактные молекулы ПТГ (1–84) и его аминоконцевой фрагмент ПТГ (1–34) способны вызывать дозозависимое ингибирование В-лимфоцитов у здоровых добровольцев [129]. В исследовании культуры клеток В-лимфоцитов Jiang Y. и соавт. показали, что ПТГ (1-84) и ПТГ (1-34) напрямую ингибировали выработку иммуноглобулинов В-лимфоцитами, но при этом на рост клеток и их выживаемость не влияли [130].

1.3.5 Витамин D

В клетках врожденной и адаптивной иммунной системы осуществляется экспрессия VDR и имеется собственный фермент CYP27B1 (1- α гидроксилаза), что позволяет им локально продуцировать биологически активный витамин D - 1,25(OH) $_2$ D (кальцитриол) [131; 132]. Клетки эпителия, первыми встречающиеся с патогенами, также экспрессируют 1- α гидроксилазу [133].

Молекулярные структуры ряда микроорганизмов активируют ТПР, расположенные на мембране, в эндосомах или цитоплазме моноцитов, макрофагов, кератиноцитов. Это приводит к усилению экспрессии VDR и 1- α гидроксилазы с последующим синтезом 1,25(OH) $_2$ D [134]. В некоторых таких клетках передача сигналов 1,25(OH) $_2$ D/VDR индуцирует экспрессию генов, кодирующих антибактериальные вещества β -дефенизин и кателицидин. β -дефенизин стимулирует секрецию противовирусных цитокинов и хемокинов, отвечающих за привлечение моноцитов, макрофагов, НК-клеток, нейтрофилов и Т-клеток к воспалительному очагу. 1,25(OH) $_2$ D усиливает выработку кателицидина – противомикробного белка, который стимулирует выработку моноцитами/макрофагами провоспалительных цитокинов и хемотаксис нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и Т-клеток к месту инфекции, а также индуцирует апоптоз и аутофагию инфицированных клеток эпителия [135-137].

Важным биологическим процессом, который сохраняет постоянство внутренней среды является аутофагия. При попадании вируса в клетку происходит инкапсуляция в аутофагосому вирусных частиц, которые потом разрушаются лизосомами. 25(OH)D и 1,25(OH)₂D способствуют аутофагии с помощью ряда механизмов: стимуляции экспрессии маркера аутофагии LC3, ключевых ферментов аутофагии Beclin 1 и PI3K3, подавления клеточного пути mTOR (ингибирует аутофагию). Известно, что увеличение уровня кальция и оксида азота внутри клетки также стимулирует процессы разрушения [137-139].

В исследованиях на животных моделях было показано, что связывание 1,25(OH)₂D со своим ядерным рецептором подавляет хронические воспалительные реакции, опосредованные T-клетками, путем ингибирования их пролиферации и снижения продукции ИЛ-2 и ИФ-γ T1-хелперами и ИЛ-17 - T17 хелперами. С другой стороны, кальцитриол способствует выработке ИЛ-4 T2-клетками и повышению активности Tregs, что еще больше снижает аутоиммунные T-опосредованные клеточные ответы [138; 139]. Tregs играют ключевую роль в предотвращении ЦШ [133].

1.3.6 Фактор роста фибробластов 23

Фактор роста фибробластов 23 (ФРФ-23) – еще один важный компонент минерального обмена, обладающий фосфатурическим действием. ФРФ-23 синтезируется остеоцитами и остеобластами в ответ на повышение уровня фосфора в сыворотке крови [140-142]. В почках ФРФ-23 регулирует баланс фосфатов, удаляя избыток фосфора с мочой, снижая активность натрий-зависимых фосфатных транспортеров (NaPi2a и NaPi2c), тем самым увеличивая экскрецию фосфора. При взаимодействии с рецепторами к ФРФ-23 (FGFR1c) в канальцах почек, при участии ко-фактора α-Клото, ФРФ-23 подавляет синтез 1,25(OH)₂D в почках путем ингибирования 1-α-гидроксилазы и стимуляции 24-гидроксилазы (CYP24A1), что приводит к снижению абсорбции фосфатов в кишечнике. ФРФ-23 также подавляет секрецию ПТГ в ОЩЖ [141; 142].

Экспериментальные исследования показывают, что ФРФ-23 обладает различными плеiotропными эффектами, в том числе воздействием на врожденный

иммунитет. В исследовании Rossaint J. с соавт. ФРФ-23 ингибировал интегрины и хемокин-ассоциированную активацию лейкоцитов на эндотелии через Klotho-независимый механизм передачи сигналов [143]. Коллеги предполагают, что эти эффекты могут проявляться только при высоких концентрациях интактного ФРФ-23, как например у пациентов с ХБП. Подавление иммунного ответа ФРФ-23 может быть частично опосредовано за счет усиления катаболизма активного витамина D. Человеческие моноциты экспрессируют как FGFR1с, так и альфа Klotho (α Klotho). В культуре клеток при добавлении ФРФ-23 отмечалось снижение экспрессии 1- α гидроксилазы, и как следствие, уровней кальцитриола и кателицидина [143]. ФРФ-23 усиливает секрецию ФНО- α в первичных культурах мышинных перитонеальных макрофагов [115]. Экспериментальные исследования на мышах показали, что воспалительные цитокины могут способствовать значительному увеличению секреции ФРФ-23 в макрофагах и дендритных клетках [144].

1.4 Нарушения минерального обмена при COVID-19

1.4.1 Гипокальциемия

Гипокальциемия рассматривается в качестве независимого фактора риска госпитализации при COVID-19. При поступлении в стационар ее частота в среднем составляет от 62% до 82% случаев [5; 145]. Гипокальциемия чаще встречается у пациентов с более тяжелым течением COVID-19, связанным с выраженным поражением легких по данным КТ, необходимостью перевода в ОРИТ и использованием искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Также, она была ассоциирована с увеличением риска полиорганного поражения, необходимостью длительной госпитализации (более 14 дней), а при значениях кальция менее 2,0 ммоль/л – с показателем 28-дневной смертности [6; 145-148].

В 2021 г. было проведено ретроспективное сравнительное исследование двух групп (пациенты с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения (n=72) и здоровый контроль (n=72)). Было показано, что в группе с COVID-19 гипокальциемия была выявлена в 67%, при этом уровень кальция был одинаково низким как при легком, так и при среднетяжелом течении (p=0,099) [149]. Ожидаемо, уровень общего

кальция сыворотки крови у пациентов с COVID-19 был статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$).

В 2022 г. Minasi A. и соавт. провели ретроспективный анализ 118 пациентов с COVID-19 [150]. Гипокальциемия была выявлена в 76,6% случаев, при этом, уровень 25(OH)D менее 30 нг/мл был выявлен всего в 6,7% случаев, что позволило утверждать о гипокальциемии как о самостоятельном проявлении COVID-19. Кроме того, гипокальциемия отрицательно коррелировала с ИЛ-6 ($p < 0,001$), СРБ, D-димером ($p < 0,05$), а уровень общего кальция менее 2,2 ммоль/л был фактором риска госпитальной смертности (ОШ 2,779, 95% ДИ 1,280-6,039; $p = 0,010$).

При сравнении группы пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, уровень общего и ионизированного кальция был статистически ниже (2.14 против 2.27 и 1.12 против 1.17 соответственно, $p < 0.0001$), чем у пациентов с пневмониями другой этиологии [151]. В этом же исследовании, при сравнении COVID-19-позитивных и негативных пациентов, поступающих в стационары, у первых было отмечено статистически значимое снижение концентрации общего и ионизированного кальция вне зависимости от pH крови и уровня сывороточного альбумина. Определяющими факторами, помимо положительного теста на SARS-CoV-2, были возраст и мужской пол [151].

Доказано наличие ассоциации между гипокальциемией и инфекционными маркерами тяжелого течения COVID-19. Так, выявлена обратная корреляция между уровнем кальция и значениями СРБ, ЛДГ и D-димера [5; 6]. У пациентов с гипокальциемией также были отмечены более высокие уровни ИЛ-6 и прокальцитонина [60; 145; 152; 153]. В работе Тао R.J. и соавт. концентрация общего кальция менее 2,18 ммоль/л являлась одним из факторов, ассоциированных со смертью среди лихорадящих пациентов с внебольничной пневмонией вирусной и смешанной этиологии (ОШ 6,67, 95%ДИ 1,42-31,3, $p = 0,016$) [60].

Основные результаты данных исследований резюмированы в таблице 1.

Таблица 1. Основные результаты исследований по взаимосвязи гипокальциемии с тяжестью COVID-19

	Di Filippo L., 2019 г. [5]	Sun J-K., 2019 г. [6]	Jingmei L., 2020 г. [145]	Cappellini F., 2020 г. [151]	Wu Y., 2020 г. [148]	Torres B., 2020 г. [147]	Pal R., 2021 [149]	Minasi A., 2022 [150]
Основные характеристики	n=531, все с COVID19	n=241, все с COVID-19; 3 группы по уровню Ca (≤ 2.0 ммоль/л, 2,0-2,2 и $> 2,2$ ммоль/л)	n=107, все с COVID-19; 2 группы (с гипоСа и нормоСа)	n=585, 420 с COVID-19 «+» и 165 COVID-19 «-»	n=125, все с COVID-19; 2 группы по длительности госпитализации (< и > 14 дней)	n=316, все с COVID-19; 2 группы с гипо- и нормокальциемией	n=114, группа с COVID-19 «+» (n=72, подгруппы с легким и среднетяжелым течением) и группа контроля (n=72, здоровые добровольцы)	n=118, все с COVI-19; 3 группы по уровню Ca: $\leq 2,2$ ммоль/л, 2,2–2,15 ммоль/л и $\geq 2,15$ ммоль/л
Исследуемые параметры	Ca ⁺⁺ , Ca ⁺⁺ после коррекции на pH	Ca	Ca, АСК	Ca, Ca ⁺⁺	Ca	АСК	Ca, АСК	Ca, АСК
Уровень кальциемии	$< 1,18$ ммоль/л	$< 2,2$ ммоль/л	$< 2,15$ ммоль/л	$< 2,15$ ммоль/л и $< 1,15$ ммоль/л	$< 2,2$ ммоль/л	$< 8,5$ мг/дл ($< 2,12$ ммоль/л)	$< 8,8$ мг/дл ($< 2,2$ ммоль/л)	$\leq 2,2$ ммоль/л

Продолжение таблицы 1.								
	Di Filippo L., 2019 г. [5]	Sun J-K., 2019 г. [6]	Jingmei L., 2020 г. [145]	Cappellini F., 2020 г. [152]	Wu Y., 2020 г. [148]	Torres B., 2020 г. [147]	Pal R., 2021 [150]	Minasi A., 2022 [151]
Выводы исследования	ГипоСа в 82% случаев ГипоСа – независимый фактор риска госпитализации (p<0,001)	Значимо выше смертность и риски полиорганного поражения у пациентов с гипоСа	Уровень Са ниже в случаях неблагоприятного прогноза (летальный исход, перевод в БИТ и на ИВЛ), чем без них (2,01 ммоль/л против 2,10 ммоль/л, p<0,001)	При COVID-19 более низкий уровень Са и Са ⁺⁺ , чем при др. пневмониях (2,14 ммоль/л против 2,27 ммоль/л и 1,12 ммоль/л против 1,17 ммоль/л, p<0,001)	ГипоСа – независимый фактор риска длительной госпитализации и >14 дней (ОШ 3,3, 95% ДИ 1,4-7,9; p=0,007)	При гипоСа чаще перевод в БИТ (42% против 26%; p = 0,005) и терапия O ₂ с высокой скоростью потока (49% против 32%; p=0,010)	ГипоСа при COVID-19 чаще, чем в контрольной группе (67%); уровень Са ниже у пациентов с COVID-19 (8,6 [8,3-8,9] мг/дл, p=0,001); без отличий по уровню Са в зависимости от тяжести заболевания (p=0,099)	ГипоСа в 76,6%. Отрицательная корреляция Са с маркерами воспаления (p<0,05). Уровень Са ≤2,2 ммоль/л связан с риском госпитальной летальности (ОШ 2,77; 95% ДИ 1,28-6,03, p=0,010)

Примечание: Са – кальций общий; Са⁺⁺ – ионизированный кальций; гипоСа – гипокальциемия; нормаСа – нормокальциемия; АСК – альбумин-скорректированный кальций; БИТ – блок интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; O₂ – кислород.

1.4.2 Гипер- и гипопаратиреоз

В литературе имеются противоречивые данные о связи между ПТГ и воспалением. Некоторые исследования показали повышение уровня маркеров воспаления при ПГПТ, в то время как другие сообщали, что уровни СРБ, ИЛ-6, ФНО- α и лейкоцитов были сопоставимы с контрольной группой [154; 155].

Согласно недавним исследованиям, высокий уровень иПТГ был связан с риском бронхообструкции [156]. При исследовании 166 пациентов с ХОБЛ, ВГПТ был выявлен в 89,3% случаев, а группа с высоким уровнем иПТГ и низким уровнем 25(ОН)D имела более высокий риск обострений ХОБЛ средней степени тяжести (ОШ 1,81, 95% ДИ 1,043-3,127; $p=0,035$) и госпитализаций (ОШ 5,45, 95% ДИ 2,018-14,720, $p=0,002$) [156].

Имеются данные о более тяжелом течении COVID-19 при ВГПТ на фоне дефицита витамина D. По данным Mazziotti G. с соавт. ВГПТ был диагностирован в 43,3%. Эти пациенты имели более низкий индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2) ($p<0,001$) и чаще требовали либо инвазивной, либо неинвазивной вентиляции легких (35,3% против 14,5%; $p=0,029$) по сравнению с теми, у кого уровень иПТГ был в норме [157].

Кроме того, высказываются предположения, что COVID-19 может способствовать развитию гипопаратиреоза. Так, в 2020 г. Elkattawy S. и соавт. [158] сообщили о первом случае первичного гипопаратиреоза, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, у 46-летнего пациента. В 2021 г. Dianatfar M. с соавт. [159] описали случай гипопаратиреоза у 44-летней пациентки, у которой через 1 неделю после выписки из стационара по поводу COVID-19 развился тонико-клонический приступ. При обследовании был отмечен низкий уровень кальция, повышенный уровень фосфора и низкий уровень иПТГ в сыворотке крови. В 2022 г. был описан случай гипопаратиреоза у пациента 53 лет из Греции, с подтвержденной коронавирусной инфекцией (иПТГ 11,7 пг/мл, 25(ОН)D 38,4 нг/мл, с уровнем кальция 6,9 мг/дл, хотя за 6 мес до этого при прохождении общего обследования уровень кальция составил 8,9 мг/дл (8,6-10,2 мг/дл)). Другие причины гипопаратиреоза были исключены [160].

В 2022 г. Hashemipour S. с соавт. сообщили, что только у небольшого количества пациентов был высокий уровень иПТГ (15,1% и 14,3% при легкой и умеренной/тяжелой гипокальциемии, соответственно), и неожиданно для них с частотой до 40% выявлялся гипопаратиреоз [161]. Причина такого неадекватного ответа ОЩЖ остается до конца неясной и требует проведения дальнейших исследований. Как уже упоминалось ранее, это может быть связано с возможным подавлением иПТГ цитокинами (в частности, ИЛ-6), а также с дисфункцией CaSR в связи с влиянием на него CaSR-аутоантител при гипервоспалении [89; 90]. Также не исключается прямое воздействие SARS-CoV-2 на паратиреоциты, что связано с обнаружением в них рецепторов к АПФ2 [162].

1.4.3 Низкий статус витамина D (дефицит/недостаточность 25(OH)D)

Существуют исследования, позволяющие предположить наличие патогенетических связей между тяжестью течения COVID-19 и концентрацией 25(OH)D. Показано, что уровень 25(OH)D обратно коррелирует с рисками внебольничных пневмоний [163; 164], концентрацией ИЛ-6 и гиперпродукцией иных провоспалительных цитокинов [165; 166], в том числе с СРБ [167; 168]. Низкие концентрации 25(OH)D сопровождаются повышенными рисками сепсиса [169; 170] и ОРДС [64; 171]. Тем не менее, терапия высокими дозами колекальциферола (540 тыс. МЕ болюсно) у тяжелых пациентов с дефицитом витамина D не приводила к уменьшению случаев летальности. Описанные закономерности были выявлены в ходе наблюдательных исследований у пациентов с другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ); результаты РКИ их не подтверждают [172; 173].

В ноябре 2020 г. был опубликован крупный мета-анализ с изучением частоты дефицита витамина D при COVID-19 и его взаимосвязи с тяжестью течения инфекции (n=372 372, 8 176 пациентов с COVID-19): достоверной ассоциации между концентрацией витамина D менее <50 нмоль/л и тяжестью COVID-19 получено не было (ОШ 1,35, 95% ДИ 0,80-1,88). Однако концентрация витамина D менее 75 нмоль/л ассоциировалась с повышением количества госпитализаций по

поводу COVID-19 (ОШ 1,81, 95% ДИ 1,41-2,21), и с большей смертностью (ОШ 1,82, 95% ДИ 1,06-2,58) [174].

В еще одном отечественном исследовании дефицит витамина D был выявлен в 63% случаев, ассоциировался с более выраженным повышением СРБ в первые дни госпитализации и с более тяжелым повреждением легких на при развитии ЦШ [175].

1.4.4 Гиперсекреция фактора роста фибробластов 23

Повышенные уровни ФРФ-23 при COVID-19 ассоциируются с более высокой частотой госпитализаций и неблагоприятными исходами, связанных с инфекционным заболеванием. Пациенты с ХБП, а также с терминальной стадией ХБП, получающие один из видов заместительной почечной терапии (трансплантация почки, перитонеальный диализ и гемодиализ), представляют собой популяцию с более высокими показателями инфицирования и неблагоприятными исходами, включая госпитализацию, потребность в ИВЛ и летальные исходы, по сравнению с населением в целом [176-179].

Ishigami J. с коллегами показали, что у пациентов 4-5 стадий ХБП, которые имели высокие уровни С-концевого ФРФ-23 в плазме крови, был повышенный риск госпитализации, связанный с развитием тяжелой инфекции (включая пневмонию, инфекцию мочевыводящих путей и септицемию) [180]. При этом, зависимости от уровня маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ФНО- α) и показателей минерального обмена (иПТГ, кальций, фосфор, витамин D) выявлено не было.

В 2023 г. были опубликованы результаты чилийского исследования (n=243), в котором проводился сравнительный анализ показателей минерального обмена между группами пациентов на гемодиализе с COVID-19 (n=45) и без COVID-19 (n=198) [181]. Уровень ФРФ-23 был выше в первой группе (436 [269; 669] пг/мл против 288 [195; 580] пг/мл, p=0,026), при этом, у пациентов с исходно более высокими уровнями ФРФ-23 было чаще зафиксировано тяжелое течение заболевания (19,6% против 9,9%, p=0,032). Многофакторный анализ показал, что предикторами тяжелого течения COVID-19 были возраст старше 60 лет (ОШ 2,65, 95% ДИ 1,22-5,77, p=0,014), наличие сахарного диабета (СД) (ОШ 2,52, 95% ДИ

1,25-5,06, $p=0,009$) и высокие уровни ФРФ-23 в плазме крови (ОШ 2,12, 95% ДИ 1,04-4,28, $p=0,036$).

1.5 Минеральный обмен на фоне терапии COVID-19

Принимая во внимание данные о дополнительном участии кальция в иммунном ответе, в литературе появилась информация, предполагающая наличие потенциальных эффектов у блокаторов кальциевых каналов в предотвращении синдрома системной воспалительной реакции и развития сепсиса. Согласно сравнительному когортному исследованию пациентов, госпитализированных по поводу пневмонии, частота бактериемии, дыхательной недостаточности и перевода в ОРИТ были значимо выше среди тех, кто не получал терапию препаратами данной группы [182]. Такой эффект основывается на регуляции ими внутриклеточной концентрации кальция в моно- и полиморфноядерных клетках, обеспечении хемотаксиса, миграции, адгезии и фагоцитоза [107; 183].

Потенциал-зависимые кальциевые каналы служат рецепторами для геммаглютинаина вируса гриппа А и обеспечивают его проникновение внутрь клетки-хозяина. При этом препараты группы блокаторов кальциевых каналов эффективно препятствовали этому процессу, а дилтиазем показан как ингибитор репликации вируса *in vivo* [184; 185].

В 2019 г. Peng Chi с соавт. в ретроспективном когортном исследовании пациентов с COVID-19 ($n=4569$) продемонстрировали, что показатель смертности был ниже среди тех пациентов, кто получал препараты из группы блокаторов кальциевых каналов, по сравнению с теми, кто не получал (1,95% против 5,85%, $p=0,005$) [186]. В 2020 г. иммунодепрессант сиролimus рассматривался как возможный препарат для назначения при COVID-19 в связи с его способностью подавлять активацию Т-клеток за счет блокирования Ca^{2+} -опосредованной и Ca^{2+} -независимой внутриклеточной передачи сигнала, тем самым, уменьшая репликацию вируса [187].

В исследовании 2022 г. Minasi A. с соавт. проанализировали, влияет ли факт наличия гипокальциемии у пациентов с COVID-19 на назначение в последующем в ходе госпитализации этиотропной и патогенетической терапии. Пациенты были

разделены на 3 подгруппы по уровню общего кальция: 1 группа – менее 2,02 ммоль/л (n=46), 2 группа – в диапазоне 2,02-2,15 ммоль/л (n=32), 3 группа – более 2,15 ммоль/л (n=33). Авторы не выявили различий по частоте применения гидроксихлорохина, противовирусных препаратов (лопинавир/ритонавир или дарунавир/ритонавир) и тоцилизумаба в ходе госпитализации у вышеперечисленных групп (p=0,152, p=0,572 и p=0,378, соответственно) [150].

В еще одном ретроспективном исследовании в июле 2022 г. с включением 522 пациентов, исследовался минеральный обмен в 2 группах: в 1 группу были включены больные, находящиеся как в ОРИТ, так и в линейном стационаре, которым назначался тоцилизумаб (75%, 392/522), во 2 группу вошли остальные пациенты, которым не назначался этот препарат (130/522) [188]. Гипокальциемия встречалась в 86,5% в 1 группе и в 50,9% во 2 группе (p<0,001). При сравнительном анализе были отмечены более низкие уровни кальция в 1 группе (p<0,001), а также высокая частота перевода в ОРИТ (58,2%) и общая смертность (51%), тогда как во 2 группе таких случаев не было. Пациенты 1 группы, которые изначально были распределены в ОРИТ, чаще имели гипокальциемию (менее 8,6 мг/дл (<2,15 ммоль/л)) и гипермагниемию (более 2,6 мг/дл (>1,06 ммоль/л)), по сравнению с пациентами в линейном стационаре (88,2% против 84%, p=0,31 и 30,9% против 19,5%, p=0,04, соответственно).

1.6 Заключение

Несмотря на появление все большего количества информации о наличии взаимосвязей между течением COVID-19 и состоянием минерального обмена, остается много неизученных аспектов. На основе данных о роли компонентов кальций-фосфорного обмена в патогенезе COVID-19 могут быть предложены возможные меры профилактики и подходы к комплексной терапии коронавирусной инфекции. Для определения патогенетических механизмов влияния нарушений минерального обмена на течение SARS-CoV-2 и разработки алгоритма их коррекции, необходимы дальнейшие исследования.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Критерии постановки диагноза

Диагноз COVID-19 устанавливался согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 5) [48] 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. С целью минимизации ложноположительных и ложноотрицательных результатов, также выполнялось тестирование на антитела класса IgM и IgG (использовался метод хемилюминисцентного иммуноанализа, анализатор Architect i2000 (Abbott)). При положительном ПЦР-тесте и/или высоком титре антител класса IgM и/или IgG выставлялся диагноз подтвержденной коронавирусной инфекции (Код по МКБ-10 U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован). При отрицательном ПЦР-тесте и/или низком титре антител класса IgM и/или IgG выставлялся диагноз не подтвержденной коронавирусной инфекции (Код по МКБ-10 U07.2 COVID-19, вирус не идентифицирован).

У всех пациентов была диагностирована вирусная пневмония, степень поражения оценивалась по объему поражения легких при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ, изменения по типу «матового стекла» и консолидации легочной ткани) согласно следующему алгоритму:

- поражено менее 25% объема легких — КТ1 (минимальный объем поражения);
- 25—50% объема — средний объем поражения (КТ2);
- 50—75% объема — значительный объем поражения (КТ3);
- 75% объема — субтотальный объем поражения (КТ4) [48].

Клиническую степень тяжести заболевания определяли согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения

Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 5) [48].

При ИМТ 30-34,9 кг/м² диагностировалось ожирение 1 степени, при значениях 35-39,9 кг/м² – ожирение 2 степени, а при значениях более 40 кг/м² – 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) [48].

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.

В качестве этиотропного лечения применялись:

- гидроксихлорохин (противомалярийное средство, также препятствуют проникновению вируса в клетку и его репликации), в сочетании с азитромицином (комбинация азитромицина с гидроксихлорохином усиливает противовирусный эффект последнего);
- умифеновир (ингибитор слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран);
- аминодигидрофталазиндион натрия (иммуномодулирующее, противовоспалительное средство);
- лопинавир+ритонавир (противовирусный препарат, комбинация ингибитора протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2 вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) с ингибитором, опосредованного изоферментом CYP3A4 метаболизма лопинавира в печени, приводящего к повышению его концентрации в плазме крови);

- препараты интерферонов: обладают иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием;
- иммуноглобулин человека G – иммуноглобулин человеческий нормальный, обладает неспецифической иммунорегуляторной активностью, проявляющейся в повышении резистентности организма и противовоспалительном действии.

Антибактериальная терапия назначалась при наличии признаков бактериальной инфекции (повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты, лейкоцитоз $>12 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикостероидов (ГКС)), повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%).

Патогенетическая терапия включала в себя назначение одного из препаратов или их комбинацию: тоцилизумаб, сарилумаб, барицитиниб, ГКС. Более подробная информация представлена в приложении 1. Всем пациентам для профилактики тромбообразования назначалась антикоагулянтная терапия эноксапарином натрия.

Этапы исследования

Проведено одноцентровое исследование, в которое были включены 193 пациента с новой коронавирусной инфекцией, проходивших лечение в Центре COVID-19 на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с 01 мая по 05 июня 2020 г.

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 уровню SpO₂ (>93% и ≤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 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 ОРИТ, развитие ЦШ (ЦШ развивался – ЦШ «+», не развивался – ЦШ «-»), выздоровление, летальный исход).

Показаниями для перевода в ОРИТ были (рассматривался отдельно каждый признак, либо совокупность признаков) [48]:

- частота дыхательных движений (ЧДД) более 30/мин;
- SpO₂ ≤ 93%;
- PaO₂ /FiO₂ ≤ 300 мм.рт.ст.;
- прогрессирование пневмонии (нарастание площади инфильтративных изменений более чем на 50% через 24-48 часов);
- снижение уровня сознания;
- необходимость респираторной поддержки (неинвазивной и инвазивной вентиляции легких);
- нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм.рт.ст., потребность в вазопрессорных препаратах, диурез менее 0,5 мл/кг/час);

- синдром полиорганной недостаточности;
- qSOFA (шкала оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса у пациентов в отделении интенсивной терапии и реанимации) > 2 балла;
- лактат артериальной крови > 2 ммоль/л.

Признаками развития ЦШ являлись: прогрессирующая клиническая симптоматика, сопровождающаяся неуклонным ростом ИЛ-6.

Критериями выздоровления (выписки) были: отсутствие клинических проявлений COVID-19, двукратно отрицательный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с интервалом не менее 1 дня [48].

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.

2.1 Оценка тяжести COVID-19 и анализ минерального обмена при поступлении в стационар

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

1. Мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет;
2. Установленный клинически или лабораторно диагноз COVID-19;
3. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

2.1.1 Дизайн исследования

1. У всех пациентов (n=193) в 1 день госпитализации проведена комплексная клиническая и инструментальная оценка тяжести острого респираторного заболевания: термометрия, определение насыщения крови

кислородом (сатурация, SpO₂)), степени специфического поражения легких по данным МСКТ. Исследованы основные показатели крови, включая общеклинический анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой, 25(OH)D, иПТГ, кальцитонин, общетерапевтический биохимический анализ крови (калий, натрий, кальций общий, альбумин, магний, фосфор, креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), ЛДГ, ферритин, а также СРБ, D-димер, ИЛ-6, ИЛ-1β, прокальцитонин, IgG; ФНО-α; ФРФ-23; коагулограмма. Стоит отметить, что такие показатели, как ИЛ-6, IgG, ФРФ-23, ФНО-α, ИЛ-1β, прокальцитонин исследовались в зависимости от клинической ситуации по решению лечащего врача.

2. Затем проведен сравнительный анализ показателей минерального обмена (иПТГ, кальций общий, альбумин-скорректированный кальций, фосфор, магний, ФРФ-23) при положительном (положительный ПЦР-тест или высокий титр антител класса IgM и/или IgG) или отрицательном (отрицательный ПЦР-тест или низкий титр антител класса IgM и/или IgG) результате на COVID-19 (подгруппы COVID-19 «+» и COVID-19 «-», соответственно), а также в зависимости от тяжести течения COVID-19 на основании критериев, указанных в таблице 2 [48]:

Таблица 2. Степени тяжести коронавирусной инфекции

Критерии	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести	Крайне тяжелая степень тяжести
Температура, °C	<38	≥38	≥38	≥38
SpO₂, %	>95	94-95	≤ 93	≤ 93
СРБ, мг/л	<10	<10	≥10	≥10
КТ, степень	1	2-3	2-3	4

В случаях, если у пациента отличался хотя бы один критерий тяжести, его включали в подгруппу более тяжелого течения (например, температура менее 38°C, SpO₂ более 95%, СРБ менее 10 мг/л, что характеризует легкое течение, но при этом степень КТ соответствовала 2-3 степени поражения легочной ткани, в связи с чем пациент переносился в подгруппу среднетяжелого течения).

3. Проведен анализ тяжести состояния COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия ВГПТ при дефиците витамина D. Для реализации этой задачи были сформированы следующие подгруппы:

1 – 25(ОН)D менее 20 нг/мл в отсутствие ВГПТ (n=119);

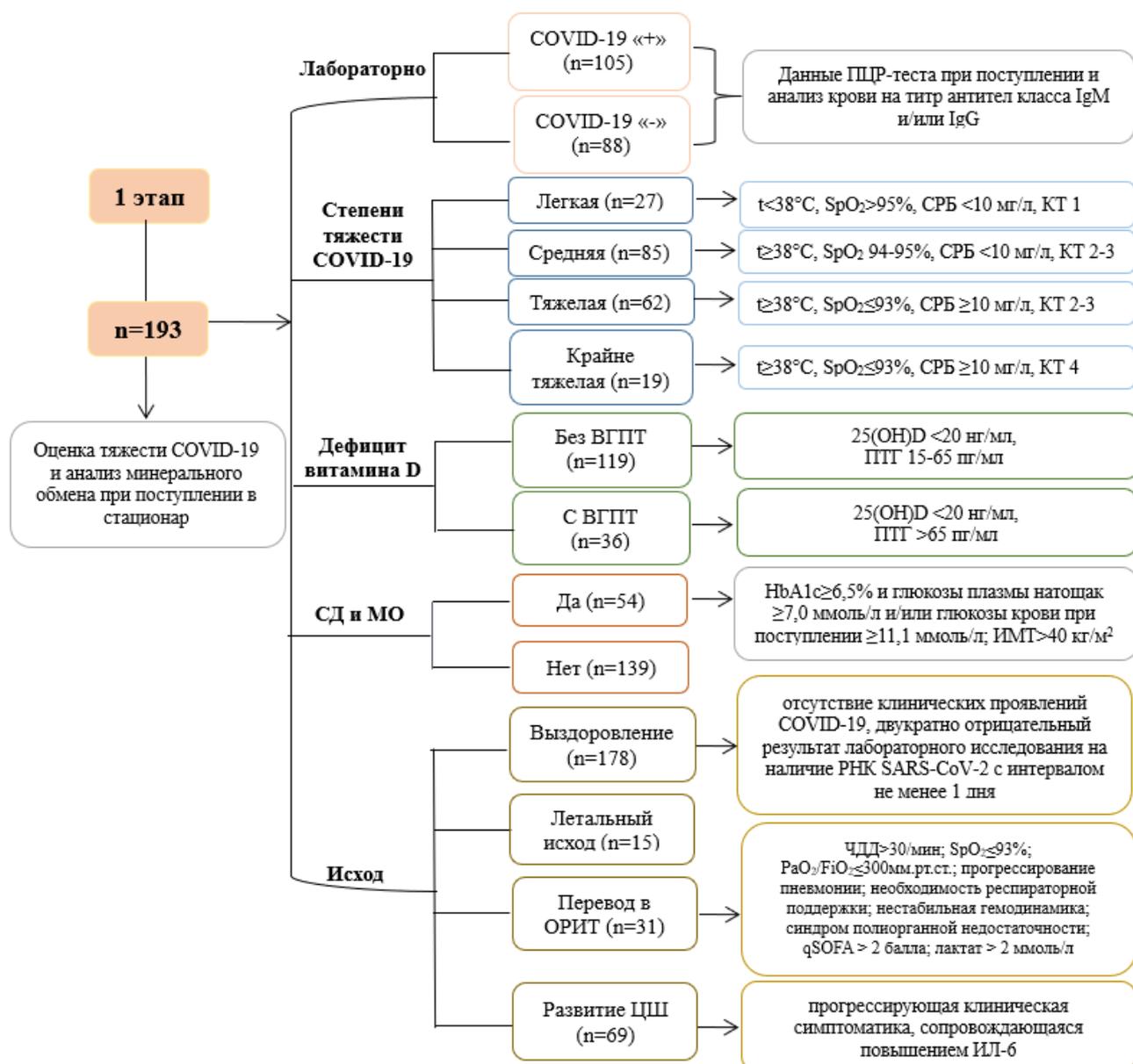
2 – 25(ОН)D менее 20 нг/мл в сочетании с ВГПТ (n=37).

У всех пациентов с $20 < 25(\text{ОН})\text{D} < 30$ нг/мл уровень иПТГ оставался в пределах референсных значений, поэтому в дальнейший анализ они включены не были.

Во всех вышеуказанных группах показатели минерального обмена были сопоставлены с результатами общеклинического анализа крови, биохимического анализа (альбумин, креатинин с определением рСКФ, калий, ЛДГ), маркеров воспаления (ферритин, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-1 β), а также степенью насыщения крови кислородом и поражения легких по данным МСКТ, частотой развития ЦШ, назначения патогенетической терапии и перевода в ОРИТ.

4. В качестве дополнительной задачи была проанализирована частота нарушений обмена веществ, предположительно утяжеляющих течение COVID-19 (СД и МО) [189-194]) и проведен сравнительный анализ показателей минерального обмена в зависимости от их наличия или отсутствия (подгруппы с нарушением обмена веществ и без них).

5. Также, было выполнено ретроспективное сравнительное исследование минерального обмена в подгруппах, разделенных в зависимости от исхода заболевания (выздоровление, летальный исход, перевод в ОРИТ, развитие ЦШ) (рис. 3).



Примечание: ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз; СД – сахарный диабет; МО – морбидное ожирение; HbA1c – гликированный гемоглобин; СРБ – С-реактивный белок; КТ – компьютерная томография; ПТГ – паратиреоидный гормон; ИМТ – индекс массы тела; ЧДД – частота дыхательных движений; $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ – отношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода на вдохе; qSOFA – шкала оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса у пациентов в отделении интенсивной терапии и реанимации; ИЛ-6 – интерлейкин 6.

Рисунок 3. Дизайн 1-го этапа исследования

2.1.2 Методы

Антропометрические параметры (вес и рост) измерялись при помощи электронных напольных медицинских весов (ВЭМ-150, Масса-К, Россия) и медицинского ростомера (Р-Сс-МСК МСК-233, ООО «Медстальконструкция», Россия). Далее рассчитывался индекс массы тела (ИМТ):

ИМТ=масса тела (кг)/рост (м²).

Лабораторная диагностика

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 рекомендация по COVID-19 [48].

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 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). pСКФ 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) по формуле:

Альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л) = общий кальций сыворотки (ммоль/л) + 0,02 x (40 – измеренный уровень альбумина, г/л).

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 β – методом ИФА (ELISA) при помощи стандартного набора Invitrogen, USA, прокальцитонина – методом иммунохемилюминесценции на анализаторе Architect i2000 (Abbott); иммуноглобулин G (IgG) – методом иммунотурбодиметрии, биохимический анализатор Architect c8000 (Abbott); ФНО- α – 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 β 0-5 пг/мл, прокальцитонин 0-0,05 нг/мл, IgG 5,52-16,31 г/л, ФНО- α < 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 степени насыщения крови кислородом (SpO₂) 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.). Протокол МСКТ формировался по стандартным правилам [48].

2.2 Анализ минерального обмена в ходе госпитализации и его взаимосвязь с течением COVID-19. Оценка влияния этиотропной и патогенетической терапии

Следующим этапом было выделение группы пациентов с учетом исключения состояний, которые могли повлиять на показатели минерального обмена и тяжесть течения COVID-19 (n=106).

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- 1) мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет;
- 2) установленный клинически или лабораторно диагноз COVID-19;
- 3) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерия исключения:

- 1) наличие ранее диагностированных заболеваний: хронического гипопаратиреоза, ПГПТ, СД;
- 2) ИМТ более 40 кг/м^2 ;
- 3) снижение рСКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$;
- 4) бронхиальная астма в стадии обострения;
- 5) прием препаратов, влияющих на кальциевый обмен (препараты кальция, витамина D, кальцимитетики, бисфосфонаты, деносумаб, терипаратид, тиазидные диуретики);
- 6) наличие психических заболеваний;
- 7) беременность и период лактации.

2.2.1 Дизайн исследования

1. Помимо представленного выше обследования в 1 сутки госпитализации (см. пункт 1 раздела 2.1.1, перед назначением патогенетической терапии), были оценены показатели минерального обмена в динамике (иПТГ, кальций общий, альбумин-скорректированный кальций, магний, фосфор) на 3, 7 сутки госпитализации и перед выпиской. Стоит отметить, что 25(OH)D и кальцитонин исследовались однократно в 1 сутки госпитализации.

2. Медикаментозная терапия назначалась лечащим врачом после получения результатов обследования в первые сутки госпитализации. Решение о выборе препарата принималось на основании действующих протоколов [48] и оставалось за лечащим врачом. В подгруппу этиотропной терапии включались пациенты, которые получали препараты, перечисленные в разделе «Медикаментозное лечение» 2 главы. В случаях назначения патогенетической терапии (приложение 1), когда пациент уже получал этиотропное лечение, пациенты были перенесены в подгруппу патогенетического лечения (рис. 4).

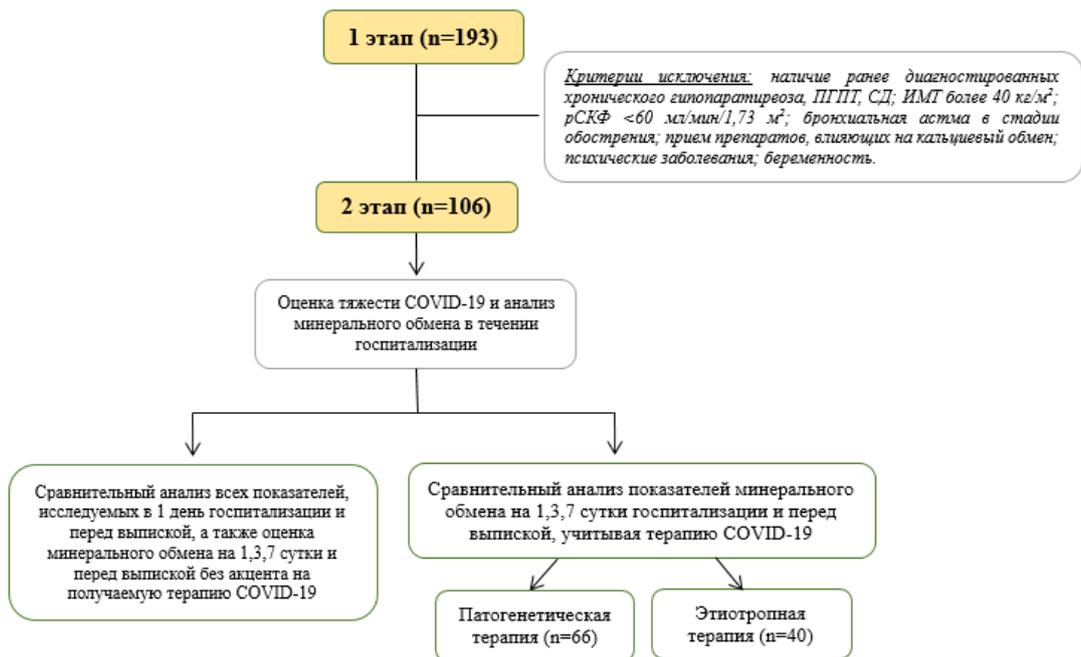


Рисунок 4. Дизайн 2-го этапа исследования

2.2.2 Методы

См. раздел 2.1.2.

2.3 Динамическое исследование: оценка состояния минерального обмена через 6 месяцев после выписки

Последним этапом исследования стало динамическое обследование пациентов, перенесших COVID-19, которые были приглашены через 6 месяцев после выписки из Центра COVID-19 (n=27)

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- 1) мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет;
- 2) установленный клинически или лабораторно диагноз COVID-19;
- 3) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерия исключения:

- 1) повторные случаи перенесенной COVID-19;
- 2) проведенная вакцинация пациентов против SARS-CoV-2;
- 3) перенесенные ОРВИ в течение последних 4 недель;
- 4) СД;
- 5) ИМТ более 40 кг/м²;
- 6) рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²;
- 7) бронхиальная астма в стадии обострения;
- 8) прием препаратов, влияющих на кальциевый обмен (препараты кальция, витамина D, диуретики – в течение последних 4 недель; бисфосфонаты, деносумаб, терипаратид);
- 9) наличие психических заболеваний;
- 10) беременность и лактация;
- 11) отказ пациентов от обследования.

2.3.1 Дизайн исследования

Был проведен анализ показателей минерального обмена (иПТГ, кальций общий, альбумин-скорректированный кальций, магний, фосфор) и маркеров воспаления (лейкоциты, лимфоциты, СОЭ, ферритин, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-1, ФРФ-23, ФНО- α), а также состояния легочной ткани (степень насыщения крови кислородом, поражения легочной ткани по данным МСКТ).

2.3.2 Методы

См. раздел 2.1.2.

2.4 Статистический анализ

Статистический анализ проводился в сотрудничестве с Милютиной А.П. и Елфимовой А.Р.

Статистический анализ данных выполнен с помощью Excel Microsoft Office 2016 (Microsoft, США), пакета прикладных программ STATISTICA 13.3.0 (TIBCO

Software Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена 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. После применения поправки, значения p в диапазоне между рассчитанными и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция. 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 (χ^2), при значении хотя бы одной ожидаемой частоты менее 5 применялась поправка Йетса, при наличии нулевых частот использовался двусторонний точный критерий Фишера. При сравнении более двух независимых групп по качественным признакам или двух групп по более, чем двум качественным признакам, использовался χ^2 . В отсутствии его применимости использовался критерий Фримена-Холтона.

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%. При анализе применимости моделей для прогнозирования неблагоприятного исхода или его исключения ориентировались только на удовлетворительные операционные характеристики.

2.5 Этическая экспертиза

Протокол научного исследования был рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 30 апреля 2020 года (протокол №6). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

2.6 Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках Государственных заданий: «Всероссийский реестр пациентов с хроническим гипопаратиреозом как основа оптимизации и внедрения персонализированного подхода для улучшения качества оказания медицинской помощи населению Российской Федерации» №АААА-А20-120011790168-2 (2020-2022 г.) и «Хронический послеоперационный и нехирургический гипопаратиреоз: предикторы осложнений заболевания, контроль диагностики, лечения и мониторинга пациентов с использованием систем поддержки принятия врачебных решений» №123021300171-7 (2023–2025 гг.).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Результаты 1 этапа исследования: оценка тяжести COVID-19 и анализ минерального обмена при поступлении в стационар

3.1.1 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 сутки 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 (рис. 5).

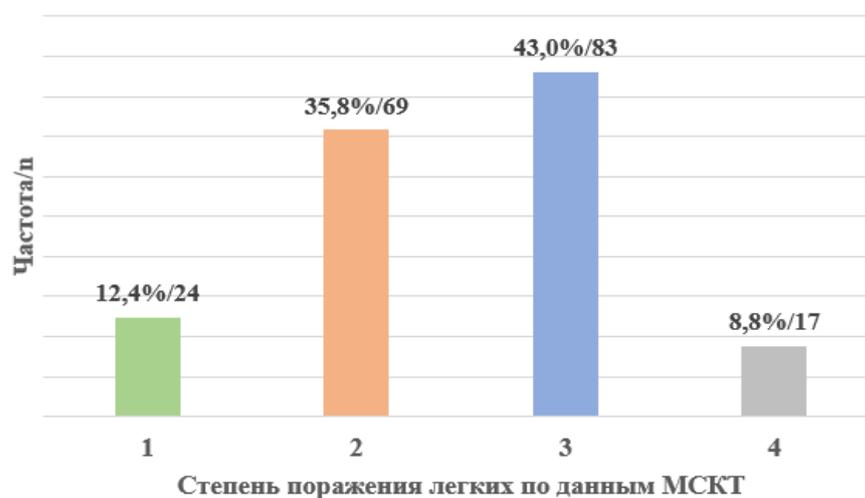


Рисунок 5. Степени поражения легочной ткани по данным МСКТ

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 СОЭ наблюдались у женщин, а лейкоцитов и ферритина — у мужчин. Остальные маркеры воспаления по полу не отличались (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика маркеров воспаления

Показатель	РИ	n	Все пациенты, Me [Q1; Q3]	n	Мужчины, Me [Q1; Q3]	n	Женщины, Me [Q1; Q3]	p, U-тест
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	3,9-10	193	6,48 [4,80; 8,65]	101	7,27 [5,13; 9,61]	92	5,47 [4,33; 7,62]	0,001
Лимфоциты, абс, $\times 10^9$ кл/л	0,86-4,06	193	1,08 [0,78; 1,50]	101	1,09 [0,76; 1,54]	92	1,07 [0,82; 1,43]	0,934
СОЭ, мм/ч	Для женщин 2-20 Для мужчин 2-15	193	34 [23; 49]	101	30 [21; 42]	92	41,5 [26; 54,5]	<0,001
СРБ, мг/л	0,1-5	193	63,8 [29,8; 133,4]	101	74,0 [28,1; 141,9]	92	58,45 [30,55; 110,5]	0,196
Ферритин, нг/мл	15-160	193	433,6 [221,2; 893,5]	101	815,9 [369,2; 1227,7]	92	266,55 [157,8; 458,45]	<0,001
ЛДГ, Ед/л	125-220	192	292 [235,5; 385,5]	100	313,5 [238,5; 430]	92	278,5 [233; 364]	0,096
ИЛ-6, пг/мл	0-10	160	15,85 [5,46; 49,00]	89	24,50 [5,65; 53,37]	71	12,27 [3,42; 36,80]	0,040
IgG, г/л	5,52-16,31	79	10,91 [9,25; 12,65]	48	10,50 [8,90; 12,72]	31	11,16 [9,52; 12,55]	0,601
ФРФ-23, пмоль/л	0.1-20	80	0,906 [0,584; 1,974]	39	0,882 [0,556; 1,666]	41	1,01 [0,596; 2,23]	0,383
ИЛ-1 β , пг/мл	< 5	71	0,345 [0,213; 0,632]	35	0,358 [0,220; 0,726]	36	0,327 [0,142; 0,532]	0,209

Примечание: Поправка Бонферрони $p_0=0,05/13=0,002$

При исследовании свертывающей системы крови отмечена высокая частота коагулопатий: повышение D-димера более 500 нг/мл выявлено в 25,4% (n=49), низконормальные и низкие значения международного нормализованного отношения (МНО) (менее 1,8) — в 97,9% (n=189), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) менее 28 с — в 11,9% случаев (n=23). Медиана D-димера составила 274 [177; 532,5] нг/мл; МНО — 1,05 [0,98; 1,15]; АЧТВ — 33,5 [29,7; 38,2] нг/мл; статистически значимых различий по показателям свертывающей системы крови между мужчинами и женщинами выявлено не было.

Медиана калия составила 3,9 [3,5; 4,2] ммоль/л, альбумина 40,0 [36,8; 42,2] г/л, креатинина 81,9 [67,6; 97,8] мкмоль/л. Из значимых сопутствующих нарушений были зафиксированы гипокалиемия, гипоальбуминемия, а в четверти случаев – снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м². Статистически значимых различий между мужчинами и женщинами по данным нарушениям выявлено не было (табл. 4).

Таблица 4. Сопутствующие нарушения при COVID-19

Нарушение	Среди всех, n (%)	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	p
Гипокалиемия (менее 3,5 ммоль/л)	33/192 (17,2)	11/101 (11)	22/92 (23,92)	0,017
Гипоальбуминемия (менее 35 г/л)	28/193 (14,5)	16/101 (15,8)	12/92 (13)	0,581
рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м ²	42/193 (21,8)	14/101 (13,9)	28/92 (30,4)	0,005
<i>Примечание: Поправка Бонферрони $p_0=0,05/13=0,002$</i>				

С учетом влияния на тяжесть течения COVID-19 и минеральный обмен оценивались следующие параметры: ИМТ – медиана 29,8 [26,0; 33,9] кг/м² (МО (ИМТ>40 кг/м²) 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).

Репрезентативность исследуемой выборки

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. По остальным параметрам (пол, возраст, степень поражения легочной ткани, тяжести COVID-19) исследуемая выборка репрезентативна генеральной совокупности [4-6; 16; 60; 145-148; 152; 153; 203-205; 208-211].

3.1.2 Взаимосвязь маркеров воспаления и сопутствующих нарушений с тяжестью течения COVID-19

Обратная взаимосвязь слабой силы отмечена у альбумина с СОЭ, СРБ, ИЛ-6, ЛДГ, а также с D-димером и положительная корреляция средней силы у альбумина с SpO₂. Отрицательная взаимосвязь средней силы наблюдалась между уровнем калия и SpO₂ (табл. 5).

Таблица 5. Взаимосвязь сопутствующих нарушений с маркерами воспаления и тяжести COVID-19

Параметр 1	Параметр 2	n	r	p, метод Спирмена
Калий, ммоль/л	Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	192	0,21	0,003
	Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	192	0,21	0,003
	ЛДГ, Ед/л	192	-0,21	0,003
	СРБ, мг/л	192	-0,21	0,003
	SpO ₂ , %	193	-0,31	<0,001
Альбумин, г/л	Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	193	-0,15	0,039
	Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	193	0,20	0,004
	СОЭ, мм/ч	193	-0,26	<0,001
	СРБ, мг/л	193	-0,37	<0,001
	ЛДГ, Ед/л	192	-0,31	<0,001
	D-димер, нг/мл	184	-0,39	<0,001
	ИЛ-6, пг/мл	160	-0,35	<0,001
	SpO ₂ , %	193	0,43	<0,001
pСКФ < 60 мл/мин/1,73м ²	Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	192	0,17	0,015
	Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	192	0,25	<0,001
	D-димер, нг/мл	184	0,16	0,031

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

3.1.3 Минеральный обмен при COVID-19

Медиана 25(ОН)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(ОН)D встречался в 96,8% случаев (95% ДИ 93,4-98,7), и лишь в 3,2% случаев уровень 25(ОН)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.

Гипокальциемия по общему кальцию была выявлена в 40,9% случаев (n=79). Гипокальциемия по альбумин-скорректированному кальцию была зафиксирована в 38,9% случаев (n=75, 95% ДИ 31,9-46,1), гиперкальциемия в 1% (n=2), нормокальциемия в 60,1% случаев (n=116). У 1 пациента был диагностирован ПГПТ (0,5%). Частота ВГПТ составила 18,7% (n=36, 95% ДИ 13,4-24,9). Отклонения в показателях фосфора и магния отмечались в 19,1% (95% ДИ 13,5-26,4) и 9,8% (95% ДИ 6,0-15,0) случаев, соответственно. Стоит отметить, что в 4,1% случаев (95% ДИ 1,8-8,0) при поступлении было зафиксировано снижение иПТГ менее 15 пг/мл. Вышеуказанные отклонения в показателях минерального обмена были сопоставимы среди женщин и мужчин (табл. 6).

Таблица 6. 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 ²
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 ¹
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 ¹
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 (3,2)	4/101 (4)	2/92 (2,2)	0,756 ¹
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 ¹
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)	

Примечание: 1 – χ^2 ; 2 – точный критерий Фишера.

3.1.4 Взаимосвязь минерального обмена с маркерами воспаления и тяжестью COVID-19

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 SpO₂, а также между фосфором и лейкоцитами (табл. 7).

Таблица 7. 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	<0,001
	Прокальцитонин, нг/мл	53	-0,34	0,012
	SpO ₂ , %	193	0,19	0,007
Общий кальций, ммоль/л	ЛДГ, Ед/л	192	-0,32	<0,001
	СРБ, мг/л	193	-0,23	0,002
	ИЛ-6, пг/мл	160	-0,29	<0,001
	D-димер, нг/мл	184	-0,16	0,035
	SpO ₂ , %	193	0,42	<0,001
	Степень КТ	193	-0,28	<0,001
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	Лейкоциты, x10 ⁹ кл/л	193	0,30	<0,001
	D-димер, нг/мл	184	0,16	0,029
	SpO ₂ , %	193	0,19	0,007
Фосфор, ммоль/л	Лимфоциты, x10 ⁹ кл/л	141	0,32	<0,001
	СРБ, мг/л	141	-0,19	0,025
	ИЛ-6, пг/мл	114	-0,21	0,022
Магний, ммоль/л	Лейкоциты, x10 ⁹ 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 $p_0=0,05/17=0,003$

3.1.5 Сравнительный анализ показателей минерального обмена при лабораторно положительном или отрицательном результате ПЦР-теста на COVID-19, а также в зависимости от тяжести течения COVID-19

Отмечено более частое выявление ВГПТ в подгруппе COVID-19 «-» по сравнению с подгруппой COVID-19 «+». Различий по частоте других минеральных

нарушений, а также по медианам основных показателей кальций-фосфорного обмена между подгруппами получено не было (табл. 8, 9).

Таблица 8. Частота нарушений минерального обмена в подгруппах COVID-19 «+» и COVID-19 «-»

Признак	COVID-19 «+»		COVID-19 «-»		p
	n	n (%)	n	n (%)	
Гипокальциемия	133	50 (37,6)	60	26 (43,3)	0,450 ¹
Дефицит 25(OH)D	133	107 (80,5)	60	50 (83,3)	0,634 ¹
ВГПТ	132	15 (11,4)	60	19 (31,07)	0,0006¹
Гипомагниемия	124	5 (4)	58	4 (6,9)	0,643 ²
Гипермагниемия	124	5 (4)	58	3 (5,2)	0,969 ²
Гипофосфатемия	97	8 (8,2)	44	2 (4,5)	0,427 ¹
Гиперфосфатемия	97	10 (10,3)	44	7 (15,9)	0,344 ¹

Примечание: 1 - χ^2 , 2 - χ^2 с поправкой Йетса; поправка Бонферрони $p_0=0,05/12=0,004$

Таблица 9. 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(OH)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. По уровню альбумин-скорректированного кальция группы не отличались (табл. 10).

Таблица 10. 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]	<0,001	p ₁₋₂ =0,199 p ₁₋₃ = 0,004 p ₁₋₄ = 0,001 p ₂₋₃ =0,007 p ₂₋₄ = 0,001 p ₃₋₄ =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. При попарном сравнении подгрупп гипермагниемия статистически значимо чаще встречалась у больных 4 подгруппы по сравнению со 2 подгруппой (в 5 раз чаще) (табл. 11).

Таблица 11. 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 ¹	–
Гипермагниемия	25	0 (0)	80	1 (1,3)	59	2 (3,4)	18	5 (27,8)	<0,001 ²	p ₁₋₂ =1,000 p ₁₋₃ =1,000 p ₁₋₄ =1,000 p ₂₋₃ =1,000 p ₂₋₄ = 0,001 p ₃₋₄ =0,022
Гиперфосфатемия	20	1 (5)	67	7 (10,4)	43	5 (11,6)	11	4 (36,4)	0,065 ²	–
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 ¹	–
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 ¹	–

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

Для более подробного анализа, нами были сформированы дополнительные подгруппы, выделенные на основании ключевых показателей, определяющих степень тяжести COVID-19. 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 (табл. 12).

Таблица 12. Сравнительный анализ показателей минерального обмена в подгруппах по SpO₂ и по степени поражения легких по МСКТ

Показатель Подгруппа	n	SpO ₂ >93% Me [Q1; Q3]	n	SpO ₂ ≤93% Me [Q1; Q3]	p1, U- тест	n	КТ 1-2 Me [Q1; Q3]	n	КТ 3-4 Me [Q1; Q3]	p2, U- тест
иПТГ, пг/мл	121	41,22 [29,80; 58,53]	7 2	45,15 [28,69; 59,52]	0,787	93	41,35 [29,80; 58,21]	100	43,15 [29,16; 59,13]	0,826
25(ОН)D, нг/мл	121	13,0 [8,0; 18,6]	7 2	10,2 [6,07; 15,9]	0,022	93	12,5 [8,0; 18,4]	100	11,50 [6,27; 16,19]	0,216
Кальций общий, ммоль/л	121	2,21 [2,13; 2,30]	7 2	2,13 [2,05; 2,21]	<0,001	93	2,23 [2,11; 2,31]	100	2,14 [2,07; 2,23]	<0,001
Альбумин- скорректированный кальций, ммоль/л	121	2,19 [2,12; 2,26]	7 2	2,15 [2,09; 2,25]	0,114	93	2,18 [2,11; 2,25]	100	2,18 [2,10; 2,28]	0,867
Фосфор, ммоль/л	95	1,01 [0,91; 1,20]	4 6	1,03 [0,89; 1,13]	0,525	69	1,01 [0,94; 1,13]	72	1,025 [0,87; 1,17]	0,761
Магний, ммоль/л	121	0,83 [0,78; 0,89]	7 2	0,83 [0,75; 0,89]	0,850	93	0,83 [0,78; 0,89]	100	0,83 [0,77; 0,89]	0,793
ФРФ-23, пмоль/л	54	1,048 [0,620; 2,057]	2 6	0,810 [0,508; 1,940]	0,393	43	1,130 [0,572; 2,230]	37	0,850 [0,596; 1,347]	0,334

Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,05/15=0,003$

В подгруппе с $SpO_2 \leq 93\%$ статистически значимо чаще встречалась гипермагниемия (табл. 13).

Таблица 13. Минеральный обмен в подгруппах $SpO_2 > 93\%$ и $SpO_2 \leq 93\%$

Показатель / Подгруппа	n	$SpO_2 > 93\%$, n (%)	n	$SpO_2 \leq 93\%$, n (%)	p
Гипокальциемия	121	40 (33,1)	72	35 (48,6)	0,032 ¹
Дефицит 25(OH)D	121	94 (77,7)	72	63 (87,5)	0,091 ¹
ВГПТ	121	22 (18,2)	72	14 (19,4)	0,827 ¹
Гипомагниемия	121	5 (4,1)	72	6 (8,3)	0,223 ¹
Гипермагниемия	121	1 (0,8)	72	7 (9,7)	0,002¹
Гипофосфатемия	95	7 (7,4)	46	3 (6,5)	0,868 ²
Гиперфосфатемия	95	13 (13,7)	46	4 (8,7)	0,564 ²

Примечание: 1 - χ^2 , 2 - χ^2 с поправкой Йетса; поправка Бонферрони $p_0=0,05/15=0,003$

Показатели минерального обмена, а также частоты нарушений минерального обмена в подгруппах, разделенных в зависимости от уровней СРБ и ИЛ-6, не различались (табл. 14,15, 16).

Таблица 14. Сравнение подгрупп по уровню СРБ и ИЛ-6

Показатель / Подгруппа	n	СРБ <10 мг/л Ме [Q1; Q3]	n	СРБ >10 мг/л Ме [Q1; Q3]	p1, U- тест	n	ИЛ-6 <10 пг/мл Ме [Q1; Q3]	n	ИЛ-6 >10 пг/мл Ме [Q1; Q3]	p2, U- тест
иПТГ, пг/мл	89	46,20 [33,77; 61,22]	104	40,57 [27,72; 56,58]	0,057	65	41,22 [33,20; 56,84]	95	40,40 [28,67; 58,21]	0,768
25(ОН)D, нг/мл	89	12,1 [8,0; 17,3]	104	11,90 [6,27; 17,00]	0,552	65	13,30 [7,94; 18,80]	95	11,80 [6,39; 17,40]	0,250
Кальций общий, ммоль/л	89	2,20 [2,11; 2,30]	104	2,15 [2,07; 2,24]	0,011	65	2,20 [2,13; 2,28]	95	2,15 [2,07; 2,24]	0,010
Альбумин- скорректированный кальций, ммоль/л	89	2,18 [2,11; 2,25]	104	2,18 [2,11; 2,29]	0,976	65	2,16 [2,11; 2,23]	95	2,18 [2,10; 2,26]	0,602
Фосфор, ммоль/л	68	1,04 [0,97; 1,15]	73	0,96 [0,86; 1,16]	0,025	51	1,06 [0,94; 1,20]	51	0,99 [0,88; 1,13]	0,048
Магний, ммоль/л	89	0,83 [0,78; 0,89]	104	0,83 [0,77; 0,90]	0,842	65	0,83 [0,78; 0,88]	95	0,84 [0,78; 0,90]	0,569
ФРФ-23, пмоль/л	43	1,09 [0,57; 2,23]	37	0,88 [0,59; 1,66]	0,284	32	0,99 [0,58; 1,78]	35	1,08 [0,55; 2,23]	0,850
Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,05/15=0,003$										

Таблица 15. Частота нарушений минерального обмена в подгруппах по уровню СРБ

Показатель / Подгруппа	п	СРБ<10 мг/л, н (%)	п	СРБ>10 мг/л, н (%)	р
Гипокальциемия	89	32 (36,0)	104	43 (41,3%)	0,443 ¹
Дефицит 25(ОН)D	89	72 (80,9)	104	85 (81,7%)	0,978 ¹
ВГПТ	89	20 (22,5)	104	16 (15,4%)	0,207 ¹
Гипомагниемия	89	6 (6,7%)	104	5 (4,8%)	0,563 ¹
Гипермагниемия	89	1 (1,1%)	104	7 (6,7%)	0,113 ²
Гипофосфатемия	68	2 (2,9%)	73	8 (11,0%)	0,127 ²
Гиперфосфатемия	68	7 (10,3%)	73	10 (13,7%)	0,535 ¹

Примечание: 1 - χ^2 , 2 - χ^2 с поправкой Йетса; поправка Бонферрони $p_0=0,05/15=0,003$

Таблица 16. Частота нарушений минерального обмена в подгруппах по уровню ИЛ-6

Показатель / Подгруппа	п	ИЛ-6<10 пг/мл, н (%)	п	ИЛ-6>10 пг/мл, н (%)	р
Гипокальциемия	65	28 (43,1)	95	39 (41,1)	0,799 ¹
Дефицит 25(ОН)D	65	49 (75,4)	95	78 (82,1)	0,093 ¹
ВГПТ	65	11 (16,9)	95	17 (17,9)	0,874 ¹
Гипомагниемия	65	2 (3,1)	95	5 (5,3)	0,787 ²
Гипермагниемия	65	1 (1,5)	95	6 (6,3)	0,290 ²
Гипофосфатемия	51	3 (5,9)	63	5 (7,9)	0,953 ²
Гиперфосфатемия	51	7 (13,7)	63	5 (7,9)	0,316 ¹

Примечание: 1 - χ^2 , 2 - χ^2 с поправкой Йетса; поправка Бонферрони $p_0=0,05/15=0,003$

3.1.6 Тяжесть состояния COVID-19 при дефиците витамина D в зависимости от наличия или отсутствия ВГПТ

Проведена оценка влияния ВГПТ на тяжесть течения COVID-19. Сравнительный анализ маркеров воспаления между подгруппами с ВГПТ и без ВГПТ, при наличии дефицита витамина D, представлен в таблице 17. Ожидаемо уровень иПТГ был выше в группе с ВГПТ. По остальным показателям различий выявлено не было.

Таблица 17. Сравнительный анализ маркеров тяжелого течения COVID-19 у пациентов с дефицитом витамина D при наличии или отсутствии ВГПТ

Признак	Группа без ВГПТ		Группа с ВГПТ		p, U-тест
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
иПТГ, пг/мл	119	38,40 [27,91; 49,93]	36	84,88 [70,92; 98,05]	<0,001
ФРФ-23, пмоль/л	53	0,890 [0,572; 1,674]	17	1,094 [0,620; 2,380]	0,362
Кальций общий, ммоль/л	119	2,16 [2,08; 2,26]	37	2,13 [2,03; 2,27]	0,493
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	119	2,17 [2,10; 2,24]	37	2,15 [2,07; 2,28]	0,740
Фосфор, ммоль/л	87	1,00 [0,90; 1,13]	30	1,04 [0,89; 1,22]	0,352
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	119	82 [66; 98]	37	63 [49; 89]	0,011
Магний, ммоль/л	113	0,85 [0,78; 0,90]	34	0,84 [0,76; 0,92]	0,737
Калий, ммоль/л	118	3,8 [3,5; 4,2]	37	4,1 [3,7; 4,5]	0,007
ЛДГ, Ед/л	118	304,5 [241; 403]	37	302 [243; 391]	0,873
Ферритин, нг/мл	119	464,4 [235,1; 985,9]	37	336,3 [221,2; 659,0]	0,059
Лейкоциты x10 ⁹ кл/л	119	6,43 [4,82; 8,99]	37	6,38 [4,50; 8,28]	0,546
СРБ, мг/л	119	70,8 [32,2; 141,9]	37	44,2 [20,6; 89,0]	0,090
СОЭ, мм/ч	119	33 [22; 49]	37	36 [29; 48]	0,293
ИЛ-6, пг/мл	99	21,60 [5,90; 60,43]	28	19,48 [3,81; 37,90]	0,439
ИЛ-1 β, пг/мл	44	0,336 [0,205; 0,715]	14	0,422 [0,236; 0,551]	0,737
SpO ₂ , %	119	93 [90; 96]	37	93 [92; 96]	0,835

Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,05/16=0,003$

3.1.7 Ассоциация сахарного диабета и морбидного ожирения с тяжестью COVID-19 и минерального обмена

Пациенты с СД и/или МО имели более низкие уровни рСКФ и статистическую тенденцию к более низким значениям альбумина. При сравнительном анализе маркеров воспаления подгруппы не отличались (табл. 18).

Таблица 18. Сравнительный анализ маркеров воспаления и утяжеляющих течение COVID-19 показателей в подгруппах 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]	
Лейкоциты x10 ⁹ кл/л	43	6,83 [4,74; 9,02]	150	6,37 [4,80; 8,38]	0,255
Лимфоциты x10 ⁹ кл/л	43	1,155 [0,92; 1,5]	150	1,07 [0,74; 1,50]	0,332
СОЭ, мм/ч	43	37,5 [26; 54]	150	33 [22; 48]	0,138
ЛДГ, Ед/л	43	285,5 [241; 369]	138	302,5 [233; 391]	0,822
Ферритин, нг/мл	43	434,8 [237,7; 834,6]	139	433,6 [213,2; 900,3]	0,990
ИЛ-6, пг/мл	43	25,27 [7,98; 44,80]	114	15,05 [5,12; 50,00]	0,369
ИЛ-1β, пг/мл	3	0,421 [0,115; 0,501]	68	0,341 [0,216; 0,635]	0,731
Прокальцитонин, нг/мл	13	0,18 [0,04; 0,75]	40	0,05 [0,03; 0,31]	0,174

Продолжение таблицы 18					
Показатель	Пациенты с СД и/или МО		Без СД и без МО		p, U-тест
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
Д-димер, нг/мл	40	329 [189; 802]	141	251 [164; 420]	0,055
pСКФ, мл/мин/1,73м ²	43	69,5 [44; 87]	150	84 [67; 99]	<0,001
Калий, ммоль/л	43	3,9 [3,6; 4,3]	149	3,85 [3,5; 4,2]	0,265
Альбумин, г/л	43	38,25 [35; 42]	150	40 [37,5; 43]	0,018
<i>Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,05/27=0,002$</i>					

У пациентов с СД и МО была выявлена статистическая тенденция по уровням иПТГ и ФРФ-23, по сравнению с пациентами без СД и МО (табл. 19).

Таблица 19. 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 $p_0=0,05/27=0,002$</i>					

По частоте минеральных нарушений (гипокальциемия, недостаточность/дефицит витамина D, ВГПТ, гипомагниемия, гипермагниемия, гипофосфатемия, гиперфосфатемия) подгруппы не отличались.

При проведении сравнительного анализа пациентов с СД (после исключения пациентов с МО) и без него было выявлено, что для пациентов с СД был характерен более высокий уровень ИЛ-1 β и более низкие показатели альбумина (табл. 20).

Таблица 20. Сравнительный анализ маркеров воспаления и утяжеляющих течение COVID-19 показателей в подгруппах с СД и без него

Показатель	СД «+»		СД «-»		p, U-тест
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
Лейкоциты $\times 10^9$ кл/л	34	7,18 [5,14; 8,68]	159	6,37 [4,72; 8,42]	0,314
Лимфоциты $\times 10^9$ кл/л	34	1,17 [0,87; 1,53]	159	1,06 [0,77; 1,49]	0,400
СОЭ, мм/ч	34	36 [27; 54]	159	34 [22; 49]	0,259
СРБ, мг/л	34	84,4 [45,2; 176,4]	154	61,15 [26,6; 112,4]	0,023
ЛДГ, Ед/л	34	290 [240; 396]	159	292 [235; 381]	0,843
Ферритин, нг/мл	34	448,3 [263,9; 999,3]	159	428,25 [211,3; 863,3]	0,226
ИЛ-6, пг/мл	34	26,6 [11,645; 62,705]	124	12,7 [4,57; 47,7]	0,022
ИЛ-1 β , пг/мл	12	473,32 [113,755; 3424,8]	31	21,7 [8,2; 135,27]	0,001
Прокальцитонин, нг/мл	9	0,18 [0,11; 1,74]	44	0,05 [0,03; 0,36]	0,132
IgG, г/л	21	9,52 [8,61; 11,31]	58	11,2 [9,51; 12,75]	0,034
Д-димер, нг/мл	33	320,5 [189; 537]	146	259 [164; 527]	0,343
pСКФ, мл/мин/1,73м ²	34	73 [50; 90]	159	83,5 [64; 98]	0,020
Калий, ммоль/л	34	3,8 [3,6; 4,3]	159	3,9 [3,5; 4,2]	0,726
Альбумин, г/л	34	37,1 [34,6; 41]	159	40,25 [37,5; 43]	0,002

Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,05/24=0,002$

При анализе встречаемости минеральных нарушений у пациентов с СД наблюдалась статистическая тенденция по частоте недостаточности витамина D и гипомагниемии, по сравнению с пациентами без СД (табл. 21).

Таблица 21. Частота минеральных нарушений у пациентов с СД и без него

Показатель	СД «+»		СД «-»		p
	n	n (%)	n	n (%)	
Гипокальциемия (<2,15 ммоль/л)	34	17 (43,6%)	154	59 (38,3%)	0,546 ¹
Недостаточность витамина D (20-29 нг/мл)	34	11 (28,2%)	154	19 (12,3%)	0,014 ¹
Дефицит витамина D (< 20 нг/мл)	34	28 (71,8%)	154	129 (83,8%)	0,086 ¹
ВГПТ	34	6 (15,4%)	153	28 (18,3%)	0,670 ¹
Гипомагниемия (менее 0,7 ммоль/л)	34	5 (14,3%)	147	4 (2,7%)	0,016 ³
Гипермагниемия (более 1,05 ммоль/л)	34	2 (5,7%)	147	6 (4,1%)	0,971 ³
Гипофосфатемия (менее 0,74 ммоль/л)	13	0 (0%)	128	10 (7,8%)	0,598 ²
Гиперфосфатемия (более 1,52 ммоль/л)	13	0 (0%)	128	17 (13,3%)	0,340 ²

Примечание: 1 - χ^2 , 2 - точный критерий Фишера, 3- χ^2 с поправкой Йетса; поправка Бонферрони $p_0=0,05/24=0,002$

3.1.8 Прогноз риска тяжелого течения COVID-19 при нарушениях минерального обмена

При изучении показателей минерального обмена 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 (табл. 22).

Таблица 22. 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]	<0,001
Альбумин, г/л	15	35,5 [33; 37,5]	178	40,05 [37; 43]	<0,001
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]	0,001

Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,05/14=0,0035$

При сравнении частоты минеральных нарушений, помимо гипокальциемии по общему кальцию, статистически значимо чаще в подгруппе летального исхода встречалась гипермагниемия (табл. 23).

Таблица 23. Частота минеральных нарушений у пациентов, разделенных на подгруппы в зависимости от исхода

Показатель	Летальный исход		Выздоровление		p
	n	n (%)	n	n (%)	
Гипермагниемия (более 1,05 ммоль/л)	14	5 (35,7%)	168	3 (1,8%)	<0,001 ²
Гипокальциемия по общему кальцию (менее 2,15)	15	12 (80,0%)	178	67 (37,6%)	0,003 ²
Гипокальциемия по альб-скорр. Са (менее 2,15)	15	9 (60,0%)	177	67 (37,9%)	0,092 ¹
Гиперфосфатемия (более 1,52)	8	4 (50,0%)	133	13 (9,8%)	0,034 ²
Гипофосфатемия (менее 0,74)	8	0 (0%)	133	10 (7,5%)	1,000 ³
Дефицит витамина D (менее 20)	15	15 (100%)	178	142 (79,8%)	0,078 ³
Недостаточность витамина D (20-29)	15	0 (0%)	178	30 (16,9%)	0,134 ³

Примечание: 1— χ^2 , 2 — χ^2 с поправкой Йетса, 3 — точный критерий Фишера; поправка Бонферрони $0,05/14 = 0,0035$

При более подробном анализе в подгруппах перевода в ОРИТ и летального исхода 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) (табл. 24).

Таблица 24. 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%)
p	0,006 ¹	0,013 ¹	0,092 ¹
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%)
p	0,661 ²	<0,001 ²	<0,001 ²
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%)
p	0,877 ²	0,874 ²	1,000 ³
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%)
p	0,947 ²	0,024 ²	0,005 ²
Гипофосфатемия «да» (n =10)	4 (40%)	0 (0%)	0 (0%)
Гипофосфатемия «нет» (n =131)	34/130 (26,2%)	15 (11,5%)	8 (6,1%)
p	0,562 ²	0,600 ³	1,000 ³
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%)
p	0,745 ²	0,596 ³	1,000 ³
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%)
p	0,573 ¹	0,636 ²	0,945 ²
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%)
p	0,009 ¹	<0,001 ²	0,011 ²
ВГПТ (n=34)	12 (35,3%)	9 (26,5%)	5 (14,7%)
Нормопаратгормонемия (n=158)	56/157 (35,7%)	19 (12%)	10 (6,3%)
p	0,967 ¹	0,058 ²	0,194 ²
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%)
p	0,050 ¹	0,056 ²	0,545 ²
<i>Примечание: 1 – χ^2, 2 – χ^2 с поправкой Йетса, 3 – двусторонний точный критерий Фишера; поправка Бонферрони $p_0=0,05/10=0,005$</i>			

Для установления критериев прогноза тяжелого течения COVID-19 был выполнен сравнительный анализ по следующим параметрам: возраст, пол, SpO₂,

гипокальциемия по общему кальцию, гипоальбуминемия, гипокальциемия по альбумин-скорректированному кальцию, гипофосфатемия, гипермагниемия и гипокалиемия в следующих подгруппах: ЦШ «+» и ЦШ «-», ОРИТ «+» и ОРИТ «-». Было выявлено, что 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 (табл. 25).

Таблица 25. Сравнительный анализ маркеров тяжести течения COVID-19 в подгруппах ЦШ «+» и ЦШ «-» и ОРИТ «+» и ОРИТ «-»

Признак	ЦШ «+», n (%)	ЦШ «-», n (%)	p, χ^2	ОРИТ «+», n (%)	ОРИТ «-», n (%)	p, χ^2
Возраст:						
• старше 60 лет	35 (50,7)	59 (47,2)	0,638	23 (74,2)	70 (43,2)	0,002
• 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 ₂						
• $\leq 93\%$	34 (50)	37 (29,6)	0,005	20 (64,5)	51 (31,5)	0,001
• $>93\%$	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)	<0,001
• 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)	<0,001
• гипоальбуминемия «нет»	52 (76,5)	113 (90,4)		19 (61,3)	146 (90,1)	
Альбумин-скорректированный кальций						
• гипокальциемия «да»	36 (53)	40 (32,3)	0,005	19 (61,3)	57 (35,4)	0,007
• гипокальциемия «нет»	32 (47)	84 (67,7)		12 (38,7)	104 (64,6)	
Фосфор						
• гипофосфатемия «да»	4 (10,5)	6 (5,8)	0,552 ¹	0 (0)	10 (8,1)	0,361 ²
• гипофосфатемия «нет»	34 (89,5)	97 (94,2)		18 (100)	113 (91,9)	

Продолжение таблицы 25						
Признак	ЦШ «+», n (%)	ЦШ «-», n (%)	p, χ^2	ОРИТ «+», n (%)	ОРИТ «-», n (%)	p, χ^2
Магний						
• гипермагниемия «да»	4 (6)	4 (3,4)	0,652 ¹	6 (20,7)	2 (1,3)	<0,001 ¹
• 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 – χ^2 с поправкой Йетса, 2 – двусторонний точный критерий Фишера; поправка Бонферрони $p_0=0,05/9=0,0055$

Таким образом, 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. На основании чего был выполнен анализ операционных характеристик следующих комбинаций:

Комбинации признаков развития ЦШ

1. Гипокальциемия по альбумин-скорректированному кальцию + $SpO_2 \leq 93\%$ ==> высокий риск развития ЦШ (рис. 6).

Комбинации признаков	ЦШ «+», n	ЦШ «-», n
$SpO_2 \leq 93\%$ «+» и гипокальциемия «+»	16	20
Любая комбинация, кроме: $SpO_2 \leq 93\%$ «+» и гипокальциемия «+»	52	105



ДЧ: 23,5%, 95% ДИ 15,6-31,8%;
 ДС: 84%, 95% ДИ 79,7-88,5%;
 ПЦПР: 44,4%, 95% ДИ 29,5-60,1;
 ПЦОР: 66,9%, 95% ДИ 63,4-70,5%.

Примечание: Гипокальциемия по альбумин-скорректированному кальцию. 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 развития ЦШ: $SpO_2 \leq 93\%$ + гипокальциемия по альбумин-скорректированному кальцию

Прогноз развития ЦШ по указанной комбинации признаков невозможен в связи с низкими значениями случайностей и недостаточной точностью правил прогноза (ПЦПР 44,4%, 95% ДИ 29,5-60,1; ПЦОР 66,9%, 95% ДИ 63,4-70,5%).

Комбинации признаков перевода в ОРИТ

1. Гипокальциемия по общему кальцию + $SpO_2 \leq 93\%$ \implies высокий риск перевода в ОРИТ.

Анализ операционных характеристик данной комбинации в прогнозе перевода в ОРИТ показал низкую случайность и точность положительного прогноза. Вместе с тем, была выявлена высокая точность правила отрицательного прогноза (ПЦОР 91,1%, 95% ДИ 88,3-93,4%). Таким образом, при отсутствии сочетания двух признаков (гипокальциемии по общему кальцию и $SpO_2 \leq 93\%$) вероятность перевода в ОРИТ будет низкой и составит 8,9% (рис. 7).

Комбинации признаков	ОРИТ «+», n	ОРИТ «-», n
$SpO_2 \leq 93\%$ «+» и гипокальциемия «+»	16	9
Любая комбинация, кроме: $SpO_2 \leq 93\%$ «+» и гипокальциемия «+»	15	153



ДЧ: 51,6%, 95% ДИ 36,5-61,4%;
 ДС: 94,4%, 95% ДИ 91,6-96,8%;
 ПЦПР: 64%, 95% ДИ 45,2-79,4%;
 ПЦОР: 91,1%, 95% ДИ 88,3-93,4%.

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

2. Гипокальциемия по общему кальцию + $SpO_2 \leq 93\%$ + гипоальбуминемия \implies высокий риск перевода в ОРИТ.

Аналогично предыдущей комбинации, в данном случае мы получили высокие операционные характеристики отрицательного результата. 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% (рис. 8).

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; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

Рисунок 8. Операционные характеристики комбинации признаков перевода в ОРИТ: $SpO_2 \leq 93\%$ + гипокальциемия по общему кальцию + гипоальбуминемия

3. Гипермагниемия + $SpO_2 \leq 93\%$ ==> высокий риск перевода в ОРИТ.

При отсутствии сочетания данной комбинации риск перевода в ОРИТ также будет низким – вероятность составит 13,4% (рис. 9).

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

4. Возраст >60 лет + гипермагниемия ==> высокий риск перевода в ОРИТ.

При отсутствии сочетания данной комбинации риск перевода в ОРИТ будет низким – его вероятность составит 13,9% (рис. 10).

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 10. Операционные характеристики комбинации признаков перевода в ОРИТ: возраст >60 лет + гипермагниемия

5. Возраст >60 лет + SpO₂ ≤93% + гипокальциемия по общему кальцию + гипермагниемия ==> высокий риск перевода в ОРИТ.

При отсутствии сочетания данной комбинации риск перевода в ОРИТ будет низким – вероятность его составит 14,7% (рис. 11).

Комбинации признаков	ОРИТ «+», n	ОРИТ «-», n
Возраст >60 лет «+» и SpO ₂ ≤93%, и гипокальциемия «+», и гипермагниемия «+»	3	0
Любая комбинация, кроме: Возраст >60 лет «+» и SpO ₂ ≤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 11. Операционные характеристики комбинации признаков перевода в ОРИТ: возраст >60 лет + SpO₂ ≤93% + гипокальциемия по общему кальцию + гипермагниемия

3.2 Результаты 2 этапа исследования: анализ минерального обмена в ходе госпитализации и его влияние на течение COVID-19. Оценка этиотропной и патогенетической терапии

На данном этапе мы проанализировали изменения в минеральном обмене у пациентов с COVID-19 на протяжении госпитализации в целом и в зависимости от применяемого медикаментозного лечения COVID-19. Препараты кальция и витамина D пациенты не получали.

В исследование было включено 106 пациентов, с соотношением мужчин к женщинам 1,5:1, медианой возраста 55 [45; 66] лет и продолжительностью госпитализации 12 [10; 14] дней.

В первый день госпитализации медиана альбумин-скорректированного кальция составила 2,18 [2,11; 2,24] ммоль/л, 25(OH)D – 12,50 [7,83; 17,50] нг/мл, иПТГ – 39,65 [29,09; 56,84] пг/мл.

Была выявлена высокая частота гипокальциемии (по альбумин-скорректированному кальцию). Случаев гиперкальциемии в исследуемой группе выявлено не было. Дефицит витамина D определялся в 81,1 % случаев (n=86), недостаточность – в 14,2% (n=15). ВГПТ был диагностирован в 14,2% случаев (n=15). Уровень фосфора был определен у 97 больных, из них нарушения обмена фосфора были выявлены в 19,6% случаев, магния – в 2% случаев (табл. 26)

Таблица 26. Частота минеральных нарушений у пациентов 2-го этапа исследования

Признак	Все пациенты		Мужчины		Женщины		p
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	
Гипокальциемия (<2,15 ммоль/л)	106	43 (40,6%)	62	24 (38,7%)	43	19 (44,2%)	0,575
Недостаточность витамина D (20-29 нг/мл)	106	15 (14,2%)	63	8 (12,7%)	43	7 (16,3%)	0,604
Дефицит витамина D (< 20 нг/мл)	106	86 (81,1%)	63	51 (81%)	43	35 (81,4%)	0,954
ВГПТ	106	15 (14,2%)	63	7 (11,1%)	43	8 (18,6%)	0,277
Гипомагниемия (менее 0,7 ммоль/л)	102	1 (1%)	61	0 (0%)	41	1 (2,4%)	0,220
Гипермагниемия (более 1,05 ммоль/л)	102	1 (1%)	61	0 (0%)	41	1 (2,4%)	0,220

Продолжение таблицы 26							
Признак	Все пациенты		Мужчины		Женщины		p
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	
Гипофосфатемия (менее 0,74 ммоль/л)	97	9 (9,3%)	56	7 (12,5%)	41	2 (4,9%)	0,201
Гиперфосфатемия (более 1,52 ммоль/л)	97	10 (10,3%)	56	4 (7,1%)	41	6 (14,6%)	0,231

Примечание: 1 - χ^2 , 2 – точный критерий Фишера, 3- χ^2 с поправкой Йетса

3.2.1 Анализ показателей минерального обмена в ходе госпитализации

В первые сутки госпитализации в 5,7% (n=6) был зафиксирован иПТГ менее 15 пг/мл при нормальном или низконормальном уровне альбумин-скорректированного кальция. Ни у одного из пациентов не было клинической симптоматики, характерной для гипопаратиреоза. В последующих лабораторных анализах (на 3-и сутки и далее) уровень иПТГ нормализовался во всех случаях.

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. 27).

Таблица 27. 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, пг/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 ₁₋₂ =0,012 p ₁₋₃ =1,000 p ₁₋₄ =1,000 p₂₋₃<0,001 p₂₋₄=0,002 p ₃₋₄ =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 ₁₋₂ =0,015 p ₁₋₃ =1,000 p₁₋₄=0,004 p₂₋₃<0,001 p₂₋₄=0,002 p ₃₋₄ =1,000
Альбумин, г/л	102	41 [38; 44]	102	38 [35; 40]	102	38 [35; 40]	102	39 [37; 42]	<0,001	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p₁₋₄<0,001 p ₂₋₃ =1,000 p ₂₋₄ =0,017 p₃₋₄<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 ₁₋₂ =0,037 p₁₋₃<0,001 p₁₋₄<0,001 p₂₋₃=0,003 p₂₋₄<0,001 p ₃₋₄ =0,042

Продолжение таблицы 27										
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]		
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 ₁₋₂ =0,697 p ₁₋₃ =0,009 p₁₋₄<0,001 p ₂₋₃ =1,000 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=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 ₁₋₂ =0,042 p₁₋₃<0,001 p₁₋₄<0,001 p ₂₋₃ =0,032 p ₂₋₄ =0,752 p ₃₋₄ =1,000

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

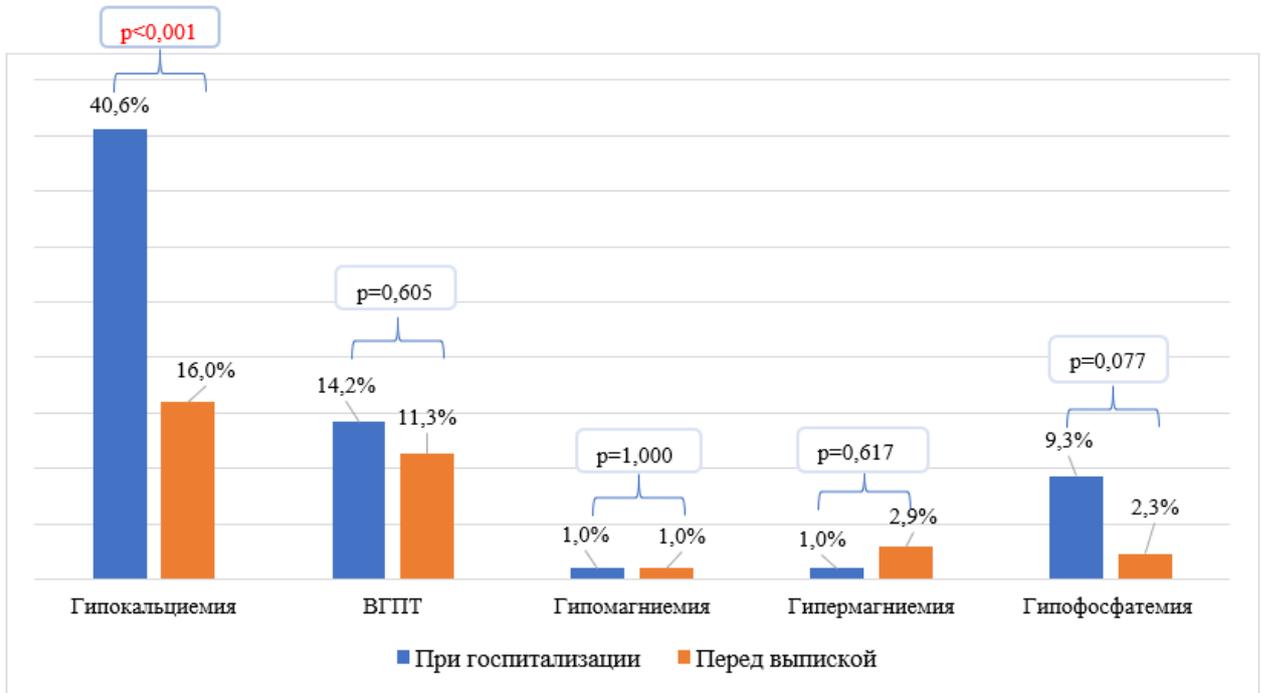
При сравнении между первым днем госпитализации и выпиской статистическая значимость была отмечена для кальциемии, фосфатемии, магниемии. Об уменьшении активности заболевания свидетельствовали различия в основных воспалительных маркерах (отмечалась их значимое снижение) (табл. 28).

Таблица 28. Сравнительный анализ минерального обмена, маркеров воспаления и других лабораторных показателей между 1 днем госпитализации и перед выпиской

Показатель	1 сутки госпитализации		Перед выпиской		p, W-тест
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
иПТГ, пг/мл	99	38,90 [27,30; 56,84]	99	38,53 [26,29; 49,36]	0,175
Кальций общий, ммоль/л	103	2,20 [2,11; 2,28]	103	2,25 [2,16; 2,35]	<0,001
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	102	2,18 [2,11; 2,24]	102	2,29 [2,19; 2,35]	<0,001
Фосфор, ммоль/л	75	0,98 [0,87; 1,11]	75	1,16 [1,04; 1,25]	<0,001
Магний, ммоль/л	98	0,84 [0,80; 0,89]	98	0,88 [0,84; 0,93]	<0,001
Кальцитонин, пг/мл	44	1,00 [1,00; 1,04]	44	1,00 [1,00; 1,66]	0,030
ФРФ-23, пмоль/л	62	0,846 [0,560; 1,732]	62	0,925 [0,676; 1,410]	0,669
Креатинин, мкмоль/л	95	78,8 [64,1; 89,9]	95	72,0 [65,7; 79,4]	<0,001
pСКФ, мл/мин/1,73м ²	95	88 [70; 100]	95	94 [80; 107]	0,004
Калий, ммоль/л	82	3,9 [3,6; 4,2]	82	4,2 [4,0; 4,6]	<0,001
Альбумин, г/л	102	41 [38; 44]	102	39 [37; 42]	<0,001
ЛДГ, Ед/л	78	308,5 [231; 375]	78	252,5 [194; 338]	<0,001
Ферритин, нг/мл	96	429,9 [210,7; 865,3]	96	408,3 [202,5; 816,0]	0,604
Лейкоциты x10 ⁹ кл/л	105	5,83 [4,48; 8,11]	105	5,67 [4,72; 7,16]	0,032
Лимфоциты x10 ⁹ кл/л	105	1,06 [0,75; 1,43]	105	1,74 [1,24; 2,24]	<0,001
Тромбоциты x10 ⁹ кл/л	105	201 [161; 254]	105	336 [255; 435]	<0,001
СОЭ, мм/ч	105	33 [22; 47]	105	22 [14; 37]	<0,001
СРБ, мг/л	105	60,2 [28,1; 112,4]	105	4,2 [2,1; 5,8]	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	17	29,26 [9,57; 55,40]	17	18,90 [6,61; 68,00]	0,756
IgG, г/л	6	11,10 [10,36; 12,28]	6	11,24 [9,73; 12,05]	0,345
ИЛ-1β, пг/мл	57	0,337 [0,220; 0,579]	57	0,244 [0,128; 0,400]	0,006
SpO ₂ , %	105	94 [92; 96]	105	97 [96; 98]	<0,001
D-димер, нг/мл	82	238,5 [159; 406]	82	189 [130; 388]	0,007
Прокальцитонин, нг/мл	5	0,03 [0,02; 0,05]	5	0,04 [0,03; 0,05]	0,715

Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,05/29=0,002$

Перед выпиской нормокальциемия была достигнута в 84% случаев (против 59,4% в день поступления, $p < 0,001$). Случаи гипокальциемии сократились на 24,6% (рис. 12).

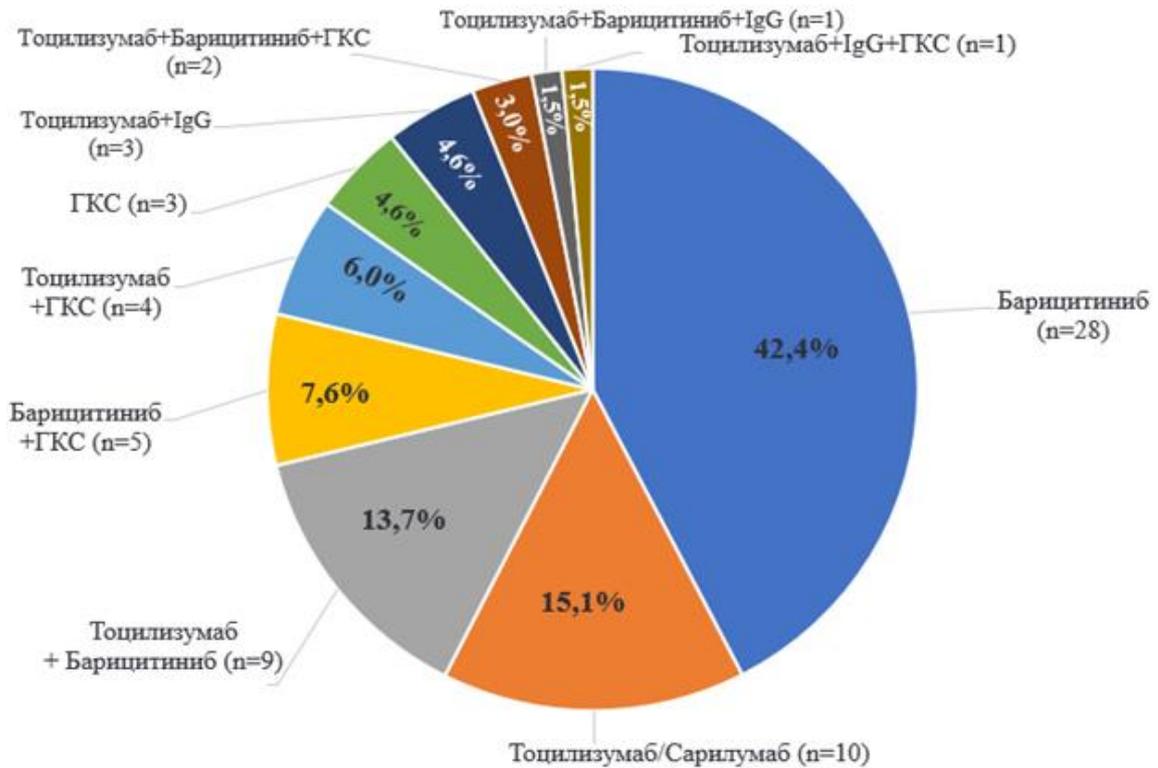


Примечание: для расчета значения «p» использовался критерий Мак-Немара. Поправка Бонферрони $p_0 = 0,05/29 = 0,002$

Рисунок 12. Сравнение частоты минеральных нарушений у пациентов при госпитализации и перед выпиской

3.2.2 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. Подробный спектр назначаемых препаратов и их комбинаций представлен на рисунке 13.



Примечания: IgG - иммуноглобулин человеческий G, ГКС - глюкокортикостероиды

Рисунок 13. Спектр препаратов патогенетической терапии COVID-19

Подгруппы патогенетической и этиотропной терапии были сопоставимы по показателям минерального обмена в день поступления (табл. 29).

Таблица 29. Сравнительный анализ показателей минерального обмена в подгруппах, в зависимости от получаемой терапии, до ее назначения

Показатель	Патогенетическая терапия		Этиотропная терапия		p, U-test
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
иПТГ, пг/мл	66	39,65 [29,09; 56,84]	40	39,88 [28,11; 56,14]	0,834
25(OH)D, нг/мл	66	13,65 [9,13; 18,40]	40	10,5 [6,0; 15,9]	0,067
Кальций общий, ммоль/л	66	2,17 [2,12; 2,26]	40	2,26 [2,12; 2,32]	0,049
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	66	2,16 [2,10; 2,23]	40	2,21 [2,12; 2,28]	0,074
Фосфор, ммоль/л	60	0,97 [0,86; 1,15]	37	1,03 [0,94; 1,14]	0,243
Магний, ммоль/л	64	0,83 [0,795; 0,88]	38	0,85 [0,81; 0,90]	0,304
ФРФ-23, пмоль/л	42	0,760 [0,550; 1,732]	20	1,048 [0,591; 2,002]	0,541

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

Отличий по частоте минеральных нарушений в подгруппах выявлено не было (табл. 30).

Таблица 30. Сравнительный анализ минеральных нарушений в подгруппах, в зависимости от получаемой терапии, до ее назначения

Признак	Патогенетическая терапия		Этиотропная терапия		p
	n	n (%)	n	n (%)	
Гипокальциемия (< 2,15 ммоль/л)	66	30 (45,5)	39	13 (33,3)	0,222 ¹
Недостаточность витамина D (20-29 нг/мл)	66	10 (15,2)	40	5 (12,5)	0,704 ¹
Дефицит витамина D (< 20 нг/мл)	66	52 (78,8)	40	34 (85,0)	0,428 ¹
Гипермагниемия (более 1,05 ммоль/л)	64	0 (0)	38	1 (2,6)	0,372 ²
Гиперфосфатемия (более 1,52 ммоль/л)	64	0 (0)	37	0 (0)	-
<i>Примечание: 1 – χ^2, 2 – двусторонний точный критерий Фишера; поправка Бонферрони $p_0=0,05/12=0,004$</i>					

Далее мы провели сравнительный анализ показателей минерального обмена на фоне патогенетической терапии в течение госпитализации. По полу и возрасту подгруппы были сопоставимы ($p=0,429$, χ^2 и $p=0,769$, критерий Краскела-Уоллиса). 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 (табл. 31).

Таблица 31. Динамика показателей минерального обмена на фоне терапии барицитинибом

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, пг/мл	27	39,40 [29,09; 62,01]	27	41,45 [37,4; 65,4]	27	41,36 [30,18; 51,12]	27	39,38 [25,90; 48,00]	0,084	–
Кальций общий, ммоль/л	27	2,15 [2,1; 2,25]	27	2,16 [2,14; 2,24]	27	2,19 [2,14; 2,29]	27	2,27 [2,16; 2,38]	0,004	p ₁₋₂ =0,178 p ₁₋₃ =0,838 p ₁₋₄ =0,011 p ₂₋₃ =0,096 p₂₋₄=0,003 p ₃₋₄ =0,012
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	27	2,15 [2,11; 2,19]	27	2,19 [2,17; 2,24]	27	2,24 [2,18; 2,30]	27	2,29 [2,21; 2,37]	<0,001	p ₁₋₂ =0,090 p₁₋₃<0,001 p₁₋₄=0,001 p ₂₋₃ =0,022 p ₂₋₄ =0,011 p ₃₋₄ =0,144
Фосфор, ммоль/л	23	0,88 [0,79; 0,99]	23	0,95 [0,91; 1,21]	23	0,97 [0,89; 1,10]	23	1,17 [1,03; 1,24]	<0,001	p ₁₋₂ =0,066 p₁₋₃=0,009 p₁₋₄<0,001 p ₂₋₃ =0,909 p₂₋₄=0,007 p₃₋₄=0,001
Магний, ммоль/л	26	0,85 [0,82; 0,89]	26	0,90 [0,83; 0,96]	26	0,92 [0,89; 0,98]	26	0,89 [0,87; 0,95]	0,001	p ₁₋₂ =0,076 p₁₋₃<0,001 p ₁₋₄ =0,019 p ₂₋₃ =0,015 p ₂₋₄ =0,929 p ₃₋₄ =0,103

Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,05/5=0,010$

На фоне терапии тоцилизумабом/сарилумабом статистически значимых различий не было обнаружено, отмечена статистическая тенденция к повышению уровней альбумин-скорректированного кальция ко дню выписки (табл. 32).

Таблица 32. Динамика показателей минерального обмена на фоне терапии тоцилизумабом/сарилумабом

Признак	1 сутки		3 сутки		7 сутки		Перед выпиской		Р, критерий Фридмана
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
иПТГ, пг/мл	10	28,23 [19,91; 43,10]	10	35,20 [25,58; 50,37]	10	40,11 [25,3; 45,6]	10	36,25 [30,28; 45,68]	0,207
Кальций общий, ммоль/л	10	2,20 [2,01; 2,27]	10	2,17 [2,02; 2,24]	10	2,20 [2,11; 2,24]	10	2,25 [2,16; 2,35]	0,053
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	10	2,19 [2,08; 2,30]	10	2,22 [2,14; 2,35]	10	2,23 [2,22; 2,26]	10	2,31 [2,22; 2,38]	0,042
Фосфор, ммоль/л	5	1,20 [1,04; 1,22]	5	1,15 [1,13; 1,24]	5	1,06 [1,06; 1,09]	5	1,24 [1,23; 1,31]	0,145
Магний, ммоль/л	10	0,81 [0,76; 0,84]	10	0,88 [0,82; 0,90]	10	0,89 [0,85; 0,95]	10	0,86 [0,80; 0,89]	0,080

Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,05/5=0,010$

При сочетанной терапии барицитинибом и тоцилизумабом/сарилумабом уровень альбумин-скорректированного кальция повышался ко дню выписки относительно предыдущих дней, но изменения также носили характер статистической тенденции (табл. 33).

Таблица 33. Динамика показателей минерального обмена на фоне комбинированной терапии тоцилизумабом/сарилумабом и барицитинибом

Признак	1 сутки		3 сутки		7 сутки		Перед выпиской		Р, критерий Фридмана
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
иПТГ, пг/мл	7	46,48 [40,77; 66,93]	7	42,5 [35,0; 62,3]	7	46,80 [31,91; 57,24]	7	44,40 [37,68; 65,72]	0,224
Кальций общий, ммоль/л	9	2,17 [2,14; 2,27]	9	2,13 [2,06; 2,21]	9	2,20 [2,08; 2,22]	9	2,22 [2,17; 2,33]	0,055
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	9	2,11 [2,10; 2,19]	9	2,16 [2,13; 2,18]	9	2,22 [2,16; 2,25]	9	2,25 [2,16; 2,33]	0,010

Продолжение таблицы 33													
Признак	1 сутки			3 сутки			7 сутки			Перед выпиской		Р, критерий Фридмана	
	n	Me [Q1; Q3]		n	Me [Q1; Q3]		n	Me [Q1; Q3]		n	Me [Q1; Q3]		
Фосфор, ммоль/л	5	1,11	[1,09; 1,15]	5	0,89	[0,86; 0,99]	5	1,12	[1,07; 1,22]	5	1,12	[1,09; 1,32]	0,048
Магний, ммоль/л	8	0,845	[0,81; 0,88]	8	0,85	[0,80; 0,90]	8	0,875	[0,84; 0,94]	8	0,89	[0,82; 0,92]	0,347

Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,05/5=0,010$

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.

Учитывая вышеуказанные статистически значимые отличия и статистические тенденции, был проведен сравнительный анализ показателей минерального обмена между 4 подгруппами, изображенных на рисунке 14.

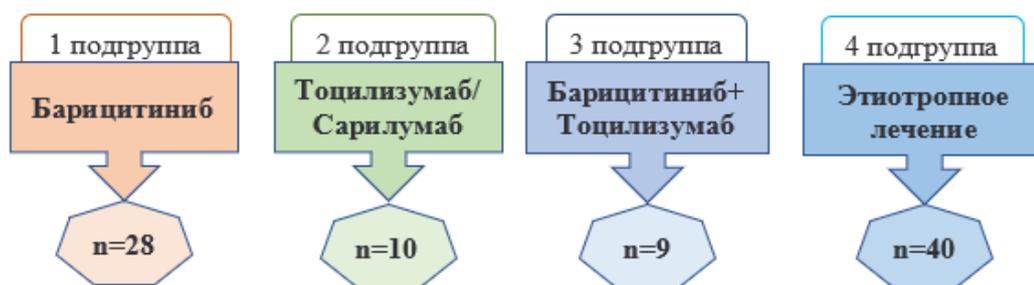


Рисунок 14. Подгруппы пациентов в зависимости от получаемой терапии

На 3 сутки госпитализации статистически значимых отличий не выявлено. Намечена статистическая тенденция в отношении альбумин-скорректированного кальция (табл. 34).

На 7 сутки госпитализации и перед выпиской показатели по подгруппам терапии не отличались (табл. 35, 36)

Таблица 34. Сравнительный анализ показателей минерального обмена между 4 подгруппами терапии на 3 сутки

Признак	1 подгруппа (барицитиниб)		2 подгруппа (тоцилизумаб)		3 подгруппа (барицитиниб+ тоцилизумаб)		4 подгруппа (этиотропная терапия)		p, критерий Краскела- Уоллиса
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
иПТГ, пг/мл	28	45,105 [37,56; 63,95]	10	35,20 [25,58; 50,37]	9	42,5 [35,6; 62,3]	40	46,96 [35,80; 69,80]	0,432
Кальций общий, ммоль/л	28	2,16 [2,14; 2,22]	10	2,17 [2,02; 2,24]	9	2,13 [2,06; 2,21]	40	2,21 [2,13; 2,30]	0,222
Альбумин- скорректирова нный кальций, ммоль/л	28	2,19 [2,17; 2,24]	10	2,22 [2,14; 2,35]	9	2,16 [2,13; 2,18]	40	2,23 [2,19; 2,28]	0,014
Фосфор, ммоль/л	28	0,97 [0,91; 1,20]	10	1,14 [1,00; 1,27]	9	0,99 [0,89; 1,15]	40	1,1 [1,0; 1,2]	0,231
Магний, ммоль/л	28	0,89 [0,84; 0,95]	10	0,88 [0,82; 0,90]	9	0,86 [0,82; 0,89]	40	0,85 [0,78; 0,92]	0,185
<i>Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,05/5=0,010$</i>									

Таблица 35. Сравнительный анализ показателей минерального обмена между 4 подгруппами терапии на 7 сутки

Признак	1 подгруппа (барицитиниб)		2 подгруппа (тоцилизумаб)		3 подгруппа (барицитиниб+ тоцилизумаб)		4 подгруппа (этиотропная терапия)		p, критерий Краскела -Уоллиса
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
иПТГ, пг/мл	28	41,41 [32,42; 53,33]	10	40,11 [25,3; 45,6]	9	48,45 [33,45; 56,42]	40	41,3 [30,5; 51,2]	0,698
Кальций общий, ммоль/л	28	2,18 [2,14; 2,28]	10	2,20 [2,11; 2,24]	9	2,20 [2,08; 2,22]	40	2,23 [2,16; 2,30]	0,320
Альбумин- скорректирова нный кальций, ммоль/л	28	2,23 [2,18; 2,30]	10	2,235 [2,22; 2,26]	9	2,22 [2,16; 2,25]	40	2,25 [2,21; 2,29]	0,493
Фосфор, ммоль/л	28	0,99 [0,94; 1,13]	10	1,06 [1,02; 1,19]	9	1,07 [0,92; 1,12]	40	1,10 [0,99; 1,21]	0,242
Магний, ммоль/л	28	0,92 [0,89; 0,97]	10	0,89 [0,85; 0,95]	9	0,88 [0,86; 0,93]	40	0,88 [0,82; 0,94]	0,087
<i>Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,05/5=0,010$</i>									

Таблица 36. Сравнительный анализ показателей минерального обмена между 4 подгруппами терапии перед выпиской

Признак	1 подгруппа (барицитиниб)		2 подгруппа (тоцилизумаб)		3 подгруппа (барицитиниб+ тоцилизумаб)		4 подгруппа (этиотропная терапия)		p, критерий Краскела- Уоллиса
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
ПТГ, пг/мл	27	39,38 [25,90; 48,00]	10	36,25 [30,28; 45,68]	8	43,59 [31,79; 62,20]	36	38,11 [27,88; 53,93]	0,702
Кальций общий, ммоль/л	27	2,27 [2,16; 2,38]	10	2,255 [2,16; 2,35]	9	2,22 [2,17; 2,33]	38	2,27 [2,16; 2,37]	0,863
Альбумин- скорректирова нный кальций, ммоль/л	27	2,29 [2,21; 2,37]	10	2,31 [2,22; 2,38]	9	2,25 [2,16; 2,33]	37	2,27 [2,16; 2,33]	0,540
Фосфор, ммоль/л	23	1,17 [1,03; 1,24]	5	1,24 [1,23; 1,31]	5	1,12 [1,09; 1,32]	25	1,15 [1,04; 1,25]	0,707
Магний, ммоль/л	26	0,89 [0,87; 0,95]	10	0,86 [0,80; 0,89]	8	0,89 [0,82; 0,92]	36	0,87 [0,83; 0,94]	0,320
<i>Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,05/5=0,010$</i>									

3.3 Результаты 3 этапа исследования: оценка состояния минерального обмена через 6 месяцев после выписки

Стоит отметить, что 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 (табл. 37).

Таблица 37. Показатели минерального обмена и маркеры воспаления через 6 месяцев после выписки из стационара

Признак	РИ	n	Me [Q1; Q3]
иПТГ, пг/мл	15-65	27	42,39 [29,09; 46,86]
Кальций общий, ммоль/л	2,15-2,55	27	2,2 [2,15; 2,37]
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	2,15-2,55	27	2,26 [2,18; 2,34]
Фосфор, ммоль/л	0,74-1,52	27	1,08 [1,01; 1,16]
Магний, ммоль/л	0,7-1,05	27	0,88 [0,82; 0,93]

Продолжение таблицы 37			
Признак	РИ	n	Me [Q1; Q3]
25(OH)D, нг/мл	30-100	27	17,4 [10,5; 24,3]
ФРФ-23, пмоль/л	0,1-20	27	21,2 [20,8; 22,3]
Лейкоциты, кл/л	3,9-10x10 ⁹	27	6,20 [5,38; 7,06]
Лимфоциты, кл/л	0,86-4,06x10 ⁹	27	1,81 [1,39; 2,24]
Тромбоциты, кл/л	148-339x10 ⁹	27	245 [208; 298]
СОЭ, мм/ч		27	
• для женщин	2-20		9 [4; 15]
• для мужчин	2-15		
ИЛ-6, пг/мл	0-10	27	1,931 [0,143; 2,512]
ИЛ-1β, пг/мл	0-5	27	0,840 [0,512; 1,124]
ФНО-α, пг/мл	< 8,1	27	30,0 [27,4; 30,6]
Креатинин, мкмоль/л		27	
• для женщин	50-98		81,2 [71,0; 92,3]
• для мужчин	63-110		
Калий, ммоль/л	3,5-5,1	27	4,2 [4,0; 4,4]
Ферритин, нг/мл		27	
• для женщин	15-160		69,85 [52,8; 131,5]
• для мужчин	30-300		
СРБ, мг/л	0,1-5	27	1,7 [0,7; 2,7]
Альбумин, г/л		27	
• для женщин	34-48		44 [41; 46]
• для мужчин	35-50		

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 (табл. 38).

Таблица 38. 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]	0,003
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]	0,001
Магний, ммоль/л	27	0,88 [0,82; 0,93]	27	0,82 [0,77; 0,85]	0,002
25(OH)D, нг/мл	27	12,5 [8,4; 18,4]	27	17,4 [10,5; 24,3]	0,09
<i>Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,05/6=0,008$</i>					

По данным МСКТ органов грудной клетки через 6 месяцев в 66,7% случаев сохранялись поствоспалительные изменения, однако их показатели минерального обмена не отличались от случаев с МСКТ без изменений (табл. 39).

Таблица 39. Сравнительный анализ показателей минерального обмена в подгруппах в зависимости от результата МСКТ легких через 6 месяцев

Признак	МСКТ без изменений		МСКТ с изменениями		p, U-test
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
иПТГ, пг/мл	9	50,22 [35,40; 61,75]	16	48,93 [39,39; 70,71]	0,675
25(ОН)D, нг/мл	9	15,60 [8,16; 26,80]	16	17,5 [10,95; 21,7]	0,921
Кальций общий, ммоль/л	9	2,23 [2,16; 2,40]	16	2,29 [2,22; 2,355]	0,374
Альбумин, г/л	9	44 [41; 47]	16	43,5 [41; 46]	0,675
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	9	2,19 [2,12; 2,24]	16	2,205 [2,155; 2,275]	0,657
Фосфор, ммоль/л	9	1,01 [0,96; 1,04]	16	1 [0,885; 1,05]	0,657
Магний, ммоль/л	9	0,81 [0,79; 0,84]	16	0,83 [0,74; 0,86]	0,980
Калий, ммоль/л	9	4,3 [4,1; 4,4]	16	4,2 [4,0; 4,45]	0,604
<i>Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,05/8=0,006$</i>					

В группе пациентов с остаточными изменениями в легких по МСКТ через 6 месяцев (n=16) был проведен сравнительный анализ показателей минерального обмена с их значениями в 1 день госпитализации и перед выпиской. Через 6 месяцев уровень иПТГ был статистически значимо выше по сравнению с уровнем иПТГ перед выпиской, а уровень альбумина был ниже перед выпиской по сравнению с 1 днем госпитализации и уровнем через 6 месяцев. Уровень насыщения крови кислородом был статистически значимо ниже в 1 день госпитализации, однако при попарном сравнении отмечена лишь статистическая тенденция к низкой сатурации в первый день по сравнению с днем перед выпиской (табл. 40).

Таблица 40. Сравнительный анализ показателей у пациентов, имеющих изменений по данным МСКТ через 6 месяцев

Признак	1 день (группа 1)		Перед выпиской (группа 2)		Через 6 месяцев после выписки (группа 3)		p, критерий Фридмана	p, post- hoc
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]		
иПТГ, пг/мл	16	30,23 [26,55; 59,61]	16	40,77 [24,67; 45,4]	16	48,93 [39,39; 70,71]	0,001	p ₁₋₂ =1,000 p ₁₋₃ =0,015 p ₂₋₃ = 0,003
25(ОН)D, нг/мл	16	12,85 [9,97; 17,2]	16	12,85 [9,97; 17,2]	16	17,5 [10,95; 21,7]	0,531	–
Кальций общий, ммоль/л	16	2,2 [2,11; 2,29]	16	2,22 [2,15; 2,39]	16	2,29 [2,22; 2,35]	0,097	–
Альбумин, г/л	16	42 [40; 44]	16	38 [35; 39,45]	16	43,5 [41; 46]	<0,001	p ₁₋₂ = 0,003 p ₁₋₃ =0,195 p ₂₋₃ = 0,001
Альбумин- скорректиров анный кальций, ммоль/л	16	2,15 [2,08; 2,25]	16	2,27 [2,18; 2,36]	16	2,205 [2,15; 2,27]	0,047	–
Фосфор, ммоль/л	16	0,95 [0,87; 1,10]	16	1,09 [1; 1,19]	16	1 [0,88; 1,05]	0,008	–
Магний, ммоль/л	16	0,83 [0,78; 0,87]	15	0,84 [0,81; 0,93]	16	0,83 [0,74; 0,86]	0,007	–

Примечание: поправка Бонферрони 0,5/7=0,007

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

4.1 Анализ тяжести COVID-19 при поступлении в стационар

По некоторым данным, SARS-CoV-2 чаще поражает мужчин и заболевание у них протекает тяжелее, по сравнению с женщинами, в связи с более высоким уровнем экспрессии АПФ2 в альвеолоцитах [16]. В нашем исследовании соотношение мужчин к женщинам составило практически 1:1, и коронавирусная инфекция протекала с сопоставимым между ними клиническими и инструментальными характеристиками заболевания, повышением маркеров воспаления, за исключением лейкоцитов и ферритина (у мужчин), и СОЭ (у женщин).

Калий

Одним из распространенных электролитных нарушений среди наших пациентов была гипокалиемия (в 17,2% случаев). Подобные результаты были получены Alfano G. и соавт. [196]. Нами была выявлена отрицательная взаимосвязь средней силы между калием и SpO₂ ($r = -0,31$, $p < 0,001$, $p_0 = 0,003$), а также схожая положительная между ФРФ-23 и гипокалиемией ($r = 0,33$, $p = 0,003$, метод Спирмена, $p_0 = 0,003$). Опыт ведения пациентов с COVID-19 показывает, что гипокалиемия является достаточно частым лабораторным отклонением при данном заболевании и относится к жизнеугрожающим состояниям, так как может повысить риск фатальной аритмии [197; 198]. Имеющаяся информация о взаимодействии SARS-CoV-2 с РАС указывает на его вклад в патогенез данного состояния [199]. Также возможными причинами гипокалиемии могут быть желудочно-кишечные нарушения, повреждение почечных канальцев, которые связаны с прямым цитотоксическим действием SARS-CoV-2, поскольку вирус ассоциируется с диффузным повреждением канальцев [200]. Последнее соотносится с тем, что в нашем исследовании снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² было выявлено в 21,8% случаев. Наиболее частой причиной почечной недостаточности у пациентов с COVID-19 считается развитие проксимальной тубулопатии под прямым воздействием вируса, приводящей к потере электролитов и последующим осложнениям [201; 202]. Также известно, что наряду с прямым действием SARS-

CoV-2, острому повреждению почечных канальцев способствуют системная гипоксия, гиперкоагуляция, возможный лекарственный или гипервентиляционный рабдомиолиз [202].

Альбумин

Альбумин сыворотки крови необходим для поддержания онкотического давления, проницаемости сосудов, кислотно-щелочного состояния и предотвращения агрегации тромбоцитов. У госпитализированных пациентов гипоальбуминемия является частым явлением. Низкий уровень альбумина взаимосвязан с летальным исходом при разной острой патологии, в том числе при остром инфаркте миокарда, сердечной и почечной недостаточности [203-205]. Еще в 1992 г. Herrmann F.R. с соавт. сообщили, что низкие уровни сывороточного альбумина, выявленные в первые 48 часов госпитализации, были связаны с увеличением продолжительности пребывания в стационаре и внутрибольничной смертностью [206]. В исследовании Akirov A. с соавт. средняя продолжительность госпитализации была выше при легкой и выраженной гипоальбуминемии (7 ± 8 и 9 ± 11 дней соответственно, $p < 0,001$) по сравнению с нормоальбуминемией при поступлении (5 ± 7 дней; $p < 0,001$ для обоих) [207].

При COVID-19 также может снижаться уровень альбумина, особенно при тяжелом течении заболевания. В исследовании Rezaeifar A. с соавт. гипоальбуминемия встречалась в 13,8% случаев и была взаимосвязана с более высокими СРБ, СОЭ, D-димером, а также с более высоким риском применения ИВЛ, госпитализации в ОРИТ и летального исхода ($p < 0,001$) [208]. В исследовании Huang J. с соавт. ($n=299$) альбумин имел отрицательную корреляцию средней силы с уровнем СРБ ($r = -0,345$, $p < 0,001$), и у пациентов с гипоальбуминемией случаев перевода в ОРИТ и летального исхода было больше, чем в группе с нормоальбуминемией (32,1% против 6,2%, $p < 0,001$ и 13,2% против 1%, $p < 0,001$) [209]. В нашем исследовании гипоальбуминемия сопутствовала более тяжелому течению COVID-19: обратная корреляция средней силы была выявлена так же, как и в исследовании Huang J. [209] у альбумина с СРБ ($r = -0,37$, $p < 0,001$) и с ИЛ-6 ($r = -0,35$, $p < 0,001$), а прямая корреляция средней силы отмечена для SpO_2 ($r = 0,43$,

$p < 0,001$). В группе пациентов, переведенных в последующем в ОРИТ, гипоальбуминемия встречалась почти в 4 раза чаще, чем нормоальбуминемия (39,3% против 10,3%, $p < 0,001$). Кроме того, при поступлении в стационар у пациентов, которые в последующем были отнесены в группу летального исхода, отмечался более низкий уровень альбумина, чем в группе выздоровления (35,5 [33; 37,5] г/л против 40,05 [37; 43] г/л, $p < 0,001$). Одним из возможных механизмов гипоальбуминемии, после исключения гепатоцеллюлярного повреждения при COVID-19, может быть интенсивное системное воспаление, о котором сообщают при тяжелом течении коронавирусной инфекции [210]. Повышенная проницаемость капилляров может привести к выходу альбумина в интерстициальное пространство [211].

4.2 Минеральный обмен у пациентов с COVID-19 при поступлении

Кальций

На сегодняшний день накоплен большой объем исследований, в которых подтверждается высокая частота гипокальциемии у пациентов с COVID-19: согласно данным метаанализа Martha J.W. с соавт., её распространенность составляет в среднем 55% (от 23 до 87%). Достаточно высокая вариабельность прежде всего зависит от выбора лабораторной методики – определения общего или ионизированного кальция, проведения перерасчета на альбумин [212]. Также, гипокальциемия является независимым фактором риска госпитализации и неблагоприятного исхода заболевания [145]. Показана ее взаимосвязь с тяжестью заболевания [5; 61; 145; 150], и, соответственно, с маркерами воспаления – лейкоцитами, СРБ, ЛДГ, D-димером [5; 6], ИЛ-6 и прокальцитонинемией, а также с поражением легочной ткани [61; 145; 152; 153].

В нашем исследовании гипокальциемия по альбумин-скорректированному кальцию была диагностирована в 38,9% случаев, а по общему кальцию – в 40,9%. При этом, была выявлена положительная корреляция средней силы между альбумин-скорректированным кальцием и уровнем лейкоцитов крови ($r = 0,30$, $p < 0,001$, $p_0 = 0,002$), что согласуется с ранее опубликованными данными [4; 5]. Уровень общего кальция был более низким в подгруппе пациентов с низкой

сатурацией и с более тяжелым поражением легочной ткани по результатам МСКТ ($p < 0,001$). При проведении корреляционного анализа так же, как и наши коллеги, мы выявили отрицательную взаимосвязь средней силы у общего кальция с ЛДГ ($r = -0,32$, $p < 0,001$), и положительную взаимосвязь с насыщением крови кислородом ($r = 0,42$, $p < 0,001$) [4; 5], что говорит о возможном вовлечении ионов кальция в патогенез коронавирусной инфекции. При сравнительном анализе подгрупп по степени тяжести коронавирусной инфекции, уровень общего кальция был более низким у пациентов с крайне тяжелым и тяжелым течением ($p < 0,001$), что согласуется с результатами зарубежных исследований [151; 152]. Для больных с летальным исходом гипокальциемия встречалась в 2 раза чаще, чем у пациентов с выздоровлением (80% против 37,6%, $p = 0,003$), что крайне важно для прогноза пациентов.

Вышеперечисленные данные позволяют косвенно судить об участии ионов кальция в формировании иммунного ответа при внедрении патогенного агента, а именно с контролем образования противовирусных антител, провоспалительных цитокинов, клеточного апоптоза [110; 111], а также со взаимодействием с оболочечным белком коронавируса и его последующей репликацией [116]. Не исключен также дополнительный вклад низкого статуса витамина D в развитие гипокальциемии при COVID-19.

Витамин D

Известно, что витамин D выполняет важную роль в патогенезе респираторных инфекций. Дефицит витамина D приводит к нарушению регуляции иммунного ответа, что приводит к избыточному образованию провоспалительных цитокинов, что может утяжелять COVID-19.

Дефицит и недостаточность витамина D показали высокую распространенность среди пациентов с COVID-19 – более чем в 50% случаев [213]. Несколько работ демонстрируют наличие четкой ассоциации между степенью снижения 25(OH)D и тяжестью течения/смертностью у больных COVID-19 [214-218]. В исследовании Jevalikar G. с соавт. напротив, частота тяжелых случаев (13,2% против 14,6%), летальных исходов (2% против 5,2%), потребности в ИВЛ

(34,5% против 43,4%), госпитализации в ОРИТ (14,7% против 19,8%) существенно не отличалась между пациентами с дефицитом витамина D и без него. А также не было выявлено взаимосвязи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и маркерами воспаления [219].

В нашем исследовании суммарно дефицит и недостаточность витамина D были выявлены в 96,8% случаев, что превышает общепопуляционные показатели по результатам эпидемиологических исследований (84%) [195;220]. Нами была выявлена ассоциация низкого уровня витамина D с повышением ЛДГ, однако эта взаимосвязь была слабой ($r = -0,25$, $p < 0,001$, $p_0 = 0,002$). Кроме того, более низкий уровень 25(OH)D был характерен для пациентов с летальным исходом (7,5 [4,00; 9,83] нг/мл против 12,5 [7,7; 17,5] нг/мл, $p = 0,001$). Известно, что дефицит витамина D ассоциирован со снижением легочной функции. Так, в исследовании NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) ($n = 14\ 000$) была показана отрицательная взаимосвязь между 25(OH)D с объемом форсированного выдоха за 1 секунду и форсированной жизненной емкостью легких у пациентов с ХОБЛ и при эмфиземе [221-223]. Предполагается, что при дефиците витамина D не происходит активация VDR в альвеолоцитах, не модулируются последующие их защитные функции, что может способствовать привлечению цитокинов и других воспалительных агентов и развитию острого повреждения легочной ткани [223;224].

Роль витамина D в профилактике тяжелой инфекции COVID-19 также широко обсуждается. В работе Cereda E. с соавт. ($n = 324$) добавление к терапии препаратов витамина D не было ассоциировано с улучшением течения COVID-19 [225]. В отечественном исследовании Головатюк К.А. и соавт. ($n = 129$) у пациентов, получающих колекальциферол в дозе 100 000 МЕ в 1 раз неделю, в конце первой недели госпитализации были отмечены более высокие значения нейтрофилов и лимфоцитов ($p = 0,047$ и $p = 0,025$), а также более низкий уровень СРБ ($p = 0,028$) [226]. Описанные данные подчеркивают значимость проведения дальнейших проспективных интервенционных исследований для уточнения эффективности

приема препаратов кальция и витамина D в качестве дополнительных мер профилактики и лечения коронавирусной инфекции.

Паратиреоидный гормон

Данные относительно особенностей функционирования ОЦЖ при COVID-19 противоречивы. Некоторые исследования демонстрируют более высокие уровни маркеров воспаления при коронавирусной инфекции у пациентов с ПГПТ, при этом другие сообщают о том, что они сопоставимы с контрольной группой [154-156].

В работе Mazziotti G. с соавт. случаев ПГПТ не было выявлено, ВГПТ на фоне дефицита витамина D встречался в 43,3% случаев и был в значительной степени связан с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью при поступлении ($p=0,001$), а также с потребностью в применении ИВЛ в течение госпитализации ($p=0,031$) [157]. При стратификации пациентов по уровням 25(OH)D и иПТГ обнаружилось, что у пациентов с ВГПТ чаще наблюдалась острая гипоксемическая дыхательная недостаточность по сравнению с пациентами с нормальными показателями иПТГ, независимо от статуса 25(OH)D ($p=0,001$). Можно предположить, что с развитием ОРДС при COVID-19 в большей степени может быть связано повышение иПТГ, нежели дефицит витамина D и гипокальциемия. В качестве пускового эффекта на развитие системного воспаления в литературе также рассматривается повышение иПТГ [227].

В нашем исследовании ПГПТ был выявлен у 1 пациента. Несмотря на высокую частоту гипокальциемии и дефицита/недостаточности витамина D, ВГПТ встречался в 18,7% случаев. Это согласуется с исследованием Di Filippo L. с соавт, в котором среди пациентов с COVID-19 коллеги выявили высокую частоту дефицита витамина D (67,9%), гипокальциемии (по ионизированному кальцию – 70,5% случаев), при частоте ВГПТ 20,5%, в связи чем нельзя исключить другие возможные причины повышения иПТГ [5]. Интересно, что в подгруппе с лабораторно отрицательным COVID-19, но клинически верифицированным, ВГПТ выявлялся в 3 раза чаще, чем в COVID-19 «+» (31,07% против 11,4%, $p=0,0006$). При сравнении подгрупп с разной степенью тяжести заболевания, иПТГ не

отличался ($p=0,448$). Наличие ВГПТ при дефиците витамина D не утяжеляло течение COVID-19.

В ряде работ для пациентов с COVID-19 было продемонстрировано развитие гипопаратиреоза. Так, по данным Hashemipour S. с соавт. в 40% случаев при умеренной и тяжелой гипокальциемии уровень иПТГ был низким или низко-нормальным в 40% случаев [161]. В нашем исследовании снижение уровня иПТГ при поступлении было выявлено в 4,1% случаев, при этом при последующих измерениях наблюдалось его повышение до нормальных значений, что свидетельствует о транзиторности выявленных изменений. Причины такого ответа ОЩЖ остаются не до конца понятными. Одним из возможных объяснений отсутствия ожидаемого ответа паратиреоцитов на гипокальциемию может быть ее быстрое развитие на фоне острого воспалительного процесса в начале заболевания с последующей самостоятельной нормализацией уровня кальция крови по мере выздоровления [163]. Развитию транзиторного гипопаратиреоза также может способствовать нарушение экспрессии и синтеза гена CaSR под влиянием провоспалительных цитокинов у пациентов с COVID-19 [228]. Также причиной может быть прямое повреждение паратиреоцитов непосредственно SARS-CoV-2, однако данные таких исследований ограничены [161].

Фосфор

В литературе имеются данные о нарушениях обмена фосфора у пациентов в критическом состоянии, поступивших в ОРИТ, и предлагается использовать сывороточный уровень фосфора для оценки тяжести течения заболевания, а также в качестве предиктора неблагоприятного исхода.

Так, в исследовании Wang R. с соавт. ($n=435$) у пациентов с COVID-19 гипофосфатемия выявлялась в 7,6% случаев ($n=33$) и сопровождалась более высокой частотой дыхательной недостаточности (54,5% против 32,6% по сравнению с пациентами с нормальным фосфором, $p=0,013$). В группе с гипофосфатемией были выше уровни лейкоцитов ($p=0,020$), нейтрофилов ($p=0,003$) и при многофакторном логистическом регрессионном анализе она была независимым фактором смертности (ОШ 3,636, 95% ДИ 1,285-10,288, $p=0,015$)

[229]. В другом исследовании у пациентов с COVID-19 в течение первых 24 часов госпитализации гипофосфатемия отмечалась в 20,5% случаев, однако не была связана с отлучением от аппарата ИВЛ (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,30-1,04, $p=0,067$) и 28-дневной смертностью (ОШ 1,64; 95% ДИ 0,65-4,17, $p=0,447$) [230]. В двух независимых исследованиях Heidarpour M. с соавт. [231] и Gaasbeek A. [232] указали на корреляцию между гипофосфатемией и уровнем лейкоцитов.

В нашем исследовании гипофосфатемия была выявлена в 7,1% случаев, и фосфор имел положительную корреляцию средней силы с уровнем лимфоцитов ($r=0,32$, $p<0,001$).

Гипофосфатемия у пациентов с COVID-19 может объясняться несколькими механизмами: нарушением всасывания фосфора в кишечнике ввиду дефицита витамина D и вовлечения желудочно-кишечного тракта в патогенез коронавирусной инфекции (воспаление слизистой оболочки кишечника) [233], а также возможным истощением клеточного аденозинтрифосфата (АТФ) при окислительном стрессе в сочетании с митохондриальной дисфункцией, возникающим в ответ на гиперцитокинемию и требующим поступления неорганических фосфатов из клетки во внеклеточное пространство из-за повреждения или апоптоза клеток [234]. Это может объяснить развитие рабдомиолиза и длительной выраженной мышечной слабости и миалгии [228; 235]. В результате истощения клеточных запасов фосфора нарушается клеточный метаболизм АТФ, что вызывает системную дисфункцию органов и тканей, повышение сродства гемоглобина к кислороду из-за снижения 2,3-бисфосфоглицерата в эритроцитах, что усугубляет клеточный стресс при гипоксии. Возникают осложнения в виде дыхательной, сердечно-сосудистой и почечной недостаточности, а также дисфункция опорно-двигательного аппарата и гладкой мускулатуры [236]. Прямое воздействие гипофосфатемии на легочную ткань включает ранний клеточный апоптоз из-за тяжелого истощения АТФ и, возможно, снижение секреции сурфактанта, приводящее к ОРДС [237].

В исследовании Rezaeifar A. пациентов с COVID-19 ($n=428$) наоборот, фиксировалась гиперфосфатемия (в 6,3% случаев), которая была взаимосвязана с

более высокой частотой госпитализаций в ОРИТ (ОШ 6,133; 95% ДИ 2,745-13,704; $p < 0,001$), ИВЛ (ОШ 5,516; 95% ДИ 2,346-12,970; $p < 0,001$) и смертностью (ОШ 8,017; 95% ДИ 3,348-19,202; $p < 0,001$). Однако продолжительность пребывания в стационаре и в отделении интенсивной терапии существенно не отличалась между пациентами с гиперфосфатемией и без нее [208].

В работе Nadavi M. с соавт. рассматривалась взаимосвязь как гипо-, так и гиперфосфатемии с COVID-19. Смертность в стационаре у больных с гипофосфатемией и гиперфосфатемией составила 24,4% и 42,4% соответственно, что было выше, по сравнению с группой с нормофосфатемией (12,3%, $p = 0,05$). Отклонения уровня фосфора как в одну, так и другую сторону были связаны с более высокими рисками летального исхода от COVID-19 (для гипофосфатемии – ОШ 3,67; 95% ДИ 1,72-7,84; $p = 0,001$; для гиперфосфатемии – ОШ 1,73; 95% ДИ 1,01-3,02; $p = 0,05$) [238].

В нашем исследовании гиперфосфатемия встречалась в 12% случаев, взаимосвязи с тяжестью течения заболевания мы не выявили, однако в подгруппе с летальным исходом гиперфосфатемия встречалась статистически значимо чаще (23,5% против 3,2%, $p = 0,005$, $p_0 = 0,005$). Известно, что гиперфосфатемия высоко распространена в ОРИТ и взаимосвязана с дисфункцией почечных канальцев, гемолизом, рабдомиолизом и лактат-ацидозом [239; 240]. Одним из патогенетических механизмов ее возникновения у пациентов с COVID-19 может быть связан с высоким высвобождением из клеток ионов фосфата из-за цитокин-ассоциированного повреждения клеток [240]. Также гиперфосфатемия может быть связана с другими сопутствующими нарушениями, например, с почечной недостаточностью (в нашем исследовании снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² было выявлено в 21,8%) [241].

Магний

Колебания уровня магния в сыворотке крови могут влиять на синтез и секрецию ПТГ [242]. А гипомагниемия является хорошо известным фактором развития «функционального» гипопаратиреоза. В работе Hashemipour S. с соавт. не выявили зависимость гипопаратиреоза от гипомагниемии [161]. Однозначно

сделать вывод о влиянии гипомагниемии на развитие транзиторного гипопаратиреоза в случае COVID-19 не представляется возможным. Сложность заключается также в несоответствии сывороточного уровня магния его внутриклеточному содержанию [242]. По результатам нашего исследования гипомагниемия была выявлена в 5,7%, и она не была взаимосвязана с низким уровнем иПТГ.

На сегодняшний день имеется ограниченное количество данных по взаимосвязи уровня магния с COVID-19. Известно, что наиболее частым нарушением обмена магния у госпитализированных пациентов является гипермагниемия. В исследовании Sharma R. распространенность гипермагниемии составила 54% случаев (104/193), среди них 46% (48/104) были госпитализированы в отделение реанимации [243]. В группе с гипермагниемией были выше уровни СРБ ($p=0,002$), СОЭ ($p=0,001$), ферритина ($p<0,001$) и D-димера ($p=0,005$). При логистическом регрессионном анализе с поправкой на возраст авторы выявили взаимосвязь гипермагниемии с летальным исходом ($p=0,007$).

В нашем исследовании частота гипермагниемии составила 4,1%. При сравнительном анализе показателей минерального обмена в подгруппах тяжести COVID-19, гипермагниемия встречалась чаще у пациентов с крайне тяжелым течением ($p<0,001$). Кроме того, она статистически значимо чаще встречалась при первичном обследовании у пациентов, которые в последующем переводились в ОРИТ и имели летальный исход, по сравнению с пациентами с нормо- и гипомагниемией (75% против 12,1% и 62,5% против 5,2%, $p<0,001$ для обоих случаев). Патогенез данных изменений у пациентов с COVID-19 до конца не изучен. Предполагается, что гипермагниемия может возникать в результате клеточного повреждения SARS-CoV-2, которое сопровождается высвобождением ионов магния во внеклеточное пространство [242; 243].

Полученные данные показывают, что магний является важным маркером тяжести и неблагоприятного исхода при COVID-19, поэтому целесообразным представляется включение данного показателя в алгоритмы оценки тяжести коронавирусной инфекции.

Прогнозирование тяжести COVID-19 на основании клинических и лабораторных данных

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции велся поиск инструмента, который поможет прогнозировать тяжесть COVID-19. Так, в 2020 г. Bennett Т. с коллегами в исследовании 174 568 COVID-19-позитивных амбулаторных и стационарных пациентов показали, что возраст, мужской пол, афроамериканская раса, ожирение, а также низкие показатели SpO₂ были связаны с тяжелым течением заболевания [244]. Kang J. с соавт. в 2021 г. с помощью платформы для программирования TensorFlow и языка программирования Python создали математическую модель прогноза тяжелого течения COVID-19 (n=151), где основными маркерами явились возраст, сопутствующие заболевания легких, гемоглобин, альбумин, глобулин и мочевины крови. В тестовой выборке F1-Score нейронной сети достигло 96,4%, площадь под кривой (AUC) составила 0,953 (0,889–0,982), значения специфичности и чувствительности данной модели были равными 85,7% и 100%, соответственно [245].

В 2023 г. Li Qiu-Yu с соавт. при использовании регрессии лассо для определения прогноза тяжести COVID-19 выделили SpO₂, АЛТ, АСТ, ИЛ-6, ИЛ-10, поражение легочной ткани по данным МСКТ. Далее при логистическом регрессионном анализе было показано, что сочетание таких факторов, как возраст, уровни ИЛ-6/ИЛ-10, АЛТ, насыщение крови кислородом, показатель qSOFA и поражение легких по данным МСКТ легких имели высокую AUC (ОШ 0,892, 95% ДИ NaN-NaN) [246].

Ранее в мире не проводились работы по прогнозу рисков тяжелого течения COVID-19 в зависимости от параметров минерального обмена. В нашем исследовании у пациентов с ЦШ чаще встречались гипокальциемия по альбумин-скорректированному кальцию и SpO₂ ≤93% (p=0,005) по сравнению с пациентами без ЦШ, а для пациентов ОРИТ были характерны низкая сатурация (≤93%, p=0,001), возраст старше 60 лет (p=0,002), гипокальциемия по общему кальцию, гипоальбуминемия и гипермагниемия (p<0,001 для всех), в отличие от пациентов в линейном стационаре. Нами были предложены комбинации для оценки прогноза

тяжелого течения COVID-19 на основании вышеперечисленных параметров и был выполнен расчет их операционных характеристик. Мы получили несколько значимых прогностических правил отрицательного результата по переводу в ОРИТ с высокой их точностью: риск перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии пациентов с COVID-19 будет низким 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.

4.3 Анализ минерального обмена в ходе госпитализации и на фоне патогенетической или этиотропной терапии

В литературе описано мало данных о динамике минерального обмена на протяжении госпитализации у пациентов с COVID-19. В работе Hashemipour S. с соавт. (n=123) к 4-6 дню госпитализации было отмечено снижение уровня иПТГ $42,17 \pm 27,20$ пг/мл до $31,28 \pm 23,42$ пг/мл ($p < 0,001$). При этом в 55% случаев степень снижения уровня кальция прогрессировала ($8,32 \pm 0,52$ мг/дл ($2,08 \pm 0,13$ ммоль/л) до $8,02 \pm 0,55$ мг/дл ($2,0 \pm 0,14$ ммоль/л), $p < 0,001$). Снижение уровней альбумина и иПТГ были независимыми значимыми факторами гипокальциемии и ее прогрессирования (ОШ 0,27, 95% ДИ 1,10-1,46, $p = 0,001$ на каждый 1 г/л снижения альбумина и ОШ 1,29, 95% ДИ 1,03-1,62, $p = 0,026$ на каждые 10 пг/мл снижения иПТГ) [247]. В нашем исследовании на протяжении госпитализации была выявлена положительная динамика в виде повышения уровня кальция, фосфора и магния к моменту выписки. Уровень иПТГ несколько повышался к 3 дню госпитализации, и далее снижался к окончанию стационарного наблюдения.

О влиянии препаратов, использующихся в лечении COVID-19, на минеральный обмен также мало информации. В исследовании 2022 г. Minasi A. (n=111) была проведена оценка частоты назначения той или иной терапии при COVID-19 (гидроксихлорохин, противовирусные препараты (лопинавир/ритонавир или дарунавир/ритонавир) и тоцилизумаб), которая составила 90,7%, 73,1% и 19,6% назначений, соответственно. При сравнении трех

подгрупп, в зависимости от уровня кальция (1 подгруппа – кальций общий менее 2,02 ммоль/л (n=46), 2 – в диапазоне 2,02-2,15 ммоль/л (n=32), 3 – более 2,15 ммоль/л (n=33)) различий по частоте применения данных препаратов в ходе госпитализации коллегами выявлено не было ($p=0,152$, $p=0,572$ и $p=0,378$, соответственно) [122].

По результатам нашего исследования терапия препаратом из группы ингибиторов янус-киназы – барицитинибом – оказывала значимое положительное влияние на показатели минерального обмена. В том числе, на 7 сутки госпитализации или при окончании стационарного лечения было отмечено статистически значимое увеличение как общего, так и альбумин-скорректированного уровня кальция ($p<0,001$), а также фосфора ($p<0,001$) и магния ($p=0,001$). 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. Таким образом, мы получили косвенные данные об участии кальция, магния и фосфора в патогенезе коронавирусной инфекции, что требует дальнейшего изучения. В настоящее время до конца не ясен механизм воздействия патогенетической терапии при COVID-19 на фосфорно-кальциевый обмен. Известно, что барицитиниб ингибирует адаптор-ассоциированные протеин-киназы 1-го типа и 2-го типа (ААК-1, ААК-2), препятствуя эндоцитозу вирусных частиц и, соответственно, использованию вирусом ионов кальция для инвазии в клетку. Однако данная гипотеза требует подтверждения в дальнейших исследованиях [37].

В литературе отсутствуют данные о динамике показателей минерального обмена через 6-12 месяцев у пациентов с COVID-19. В нашем исследовании через 6 месяцев уровень иПТГ был статистически значимо выше по сравнению с уровнем иПТГ перед выпиской, а уровень альбумина был ниже перед выпиской по сравнению с 1 днем госпитализации и через 6 месяцев, что объясняется устранением действия провоспалительных цитокинов в период выздоровления.

Интересно, что по данным МСКТ легких поствоспалительные изменения были выявлены в 66,7% случаев. Однако их показатели минерального обмена не отличались от случаев с МСКТ без изменений

Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести относительно небольшой объем изучаемой группы, проведение исследования в одном центре с включением пациентов из близрасположенных административных округов Москвы, доставленных по скорой медицинской помощи, что могло повлиять на репрезентативность выборки для общей популяции. Также, мы не можем отнести выявленные нами нарушения к определенному штамму коронавирусной инфекции, в связи с отсутствием на момент исследования возможности их лабораторной верификации. Однако, учитывая период госпитализации пациентов (май-июнь 2020 г.), вероятно, преобладал южноафриканский штамм – бета.

Еще одним ограничением было то, что не все включенные пациенты на момент поступления имели положительный ПЦР-тест на COVID-19, что, возможно, связано с несовершенством тест-систем, но у всех было выявлено характерное вирусное поражение легких по данным МСКТ. Таким образом, при отрицательном ПЦР-тесте диагноз устанавливался на основании анамнеза и клинической картины.

Стоит также отметить, что в исследовании участвовали пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, так как легкое течение заболевания, по большей части, не требовало госпитализации. Активное включение в исследование пациентов с легким течением коронавирусной инфекции в будущих работах может усилить значимость полученных результатов настоящего исследования. Исследование обогатило бы также включение пациентов с вирусными инфекциями и пневмониями другой этиологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние новой коронавирусной инфекции на организм не ограничивается поражением органов респираторной системы. На сегодняшний день вклад компонентов минерального обмена в патогенез новой коронавирусной инфекции уже не вызывает сомнений. Полученные в настоящем исследовании данные о взаимосвязи кальциемии, уровня витамина D, магниемии с тяжестью COVID-19 при поступлении в стационар позволяют предположить, что своевременное выявление нарушений их обмена с проведением последующей медикаментозной коррекции может способствовать более благоприятному течению заболевания в дальнейшем. Вероятно, изменения уровня фосфора также играют роль в патогенезе заболевания, однако взаимосвязи с маркерами инфекционного воспаления и тяжестью состояния при COVID-19 требуют дальнейшего подтверждения.

В настоящем исследовании терапия барицитинибом оказывала положительное влияние на показатели минерального обмена. Хотя нами не было получено достоверных данных об изменении фосфорно-кальциевого обмена на фоне лечения другими препаратами, это, вероятно, могло быть связано с небольшим объемом исследуемых групп. Часть используемых в нашем исследовании препаратов (в частности, лопинавир+ритонавир) в настоящее время не применяется при лечении COVID-19, так как не доказали свою эффективность. Терапия блокаторами янус-киназ, а также генно-инженерными биологическими препаратами и ГКС не теряет своей актуальности и входит в современные алгоритмы патогенетического лечения коронавирусной инфекции [10]. В дальнейшем требуется проведение дополнительных исследований с расширением объема выборки и оценки современной терапии на минеральный обмен.

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(ОН)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.

Приложения

Приложение 1. Упреждающая тяжелое течения COVID-19 терапия

Класс препаратов	Препарат	Схемы назначения
Селективный ингибитор янус-киназ (JAK1 и JAK2).	Барицитиниб	4 мг 1 р/сут в течение 7-14 дней
Моноклональные антитела, ингибируют рецепторы ИЛ-6.	Тоцилизумаб	4-8 мг/кг/введение в сочетании с ГКС. 400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут. Вводить не более 800 мг. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.
	Сарилумаб	200 мг или 400 мг (при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания соответственно) в сочетании с ГКС. Предварительно заполненную шприц-ручку в дозировке 200 мг (1 или 2 шприца в зависимости от дозы) разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят в/в капельно в течение 60 минут. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.
Глюкокортикостероиды, обладающие иммуновоспалительным, иммунодепрессивным, противошоковым действием.	Метилпреднизолон	При среднетяжелом течении: - без анатагонистов рецептора ИЛ-6 или блокаторов ИЛ-6 - в дозе 125 мг/введение внутривенно каждые 12 ч. ИЛИ - 250 мг/введение внутривенно один раз в сутки. При среднетяжелом течении с дыхательной недостаточностью, в сочетании с блокаторами рецептора ИЛ-6 или ИЛ-6 – в дозе 60 мг/введение/внутривенно каждые 8 ч. При тяжелом течении: - без анатагонистов рецептора ИЛ-6 или блокаторов ИЛ-6, или ИЛ-1 β - в дозе 125 мг/введение внутривенно каждые 6-8 ч. ИЛИ - 250 мг/введение внутривенно однократно. При тяжелом течении: - в сочетании с анатагонистами рецептора ИЛ-6 или блокаторами ИЛ-6, или ИЛ-1 β – в дозе 60 мг/введение/внутривенно каждые 6-8 ч.
	Дексаметазон	При среднетяжелом течении: - без анатагонистов рецептора ИЛ-6 или блокаторов ИЛ-6 – в дозе 6-20 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения. При среднетяжелом течении с дыхательной недостаточностью: - в сочетании с анатагонистами рецептора ИЛ-6 или блокаторами ИЛ-6 – в дозе 6-20

		<p>мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения.</p> <p>При тяжелом течении:</p> <ul style="list-style-type: none">- в сочетании с антагонистами рецептора ИЛ-6 или блокаторами ИЛ-6 или ИЛ-1β– в дозе 6-20 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения.- без блокаторов рецептора ИЛ-6 или блокаторов ИЛ-6, или ИЛ-1β – в дозе 20 мг/сутки/внутривенно за 2 введения. <p>Максимальная доза дексаметазона применяется в течение 3-4 суток. Доза дексаметазона снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены. Снижение дозы начинается при условии стабильного (в течение 3-4 суток) купирования лихорадки, снижения уровня СРБ и уровня ферритина сыворотки крови не менее чем на 15%.</p>
--	--	--

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 1,25(OH)₂D – 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

APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II – шкала клинической оценки тяжести состояния пациента

Beta-CoV B – бета-штамм коронавируса SARS-CoV-2

Ca – кальций

CD4+ Т-клетки – Т-хелперы

COVID-19 – coronavirus disease 2019

CYP27B1 – 1- α гидроксилаза

DKK1 – диккопфа 1

Tregs – T-cells regulatory – регуляторные Т-лимфоциты

SpO₂ – насыщение крови кислородом

MERS – Middle East respiratory syndrome – ближневосточный респираторный синдром

NF- κ 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

Список литературы.

1. Mohapatra, R.K. The recent challenges of highly contagious COVID-19, causing respiratory infections: Symptoms, diagnosis, transmission, possible vaccines, animal models, and immunotherapy / Mohapatra, R.K. [et al.] // *Chem Biol Drug Des.* – 2020. – №96. – P. 1187–1208.
2. Wang, J. Dysfunctional Coagulation in COVID-19: From Cell to Bedside / Wang, J. [et al.] // *Adv Ther.* – 2020. – № 37 (7). – P. 3033-3039.
3. Worldometers: coronavirus. March 01, 2023. Accessed March 01, 2023. <https://www.worldometers.info/coronavirus>].
4. Ghebreyesus T.A. W.H.O. Ends Global Emergency for Covid, but Cautions Threat Isn't Over // *The New York Times.* – 2023. – P. A10. <https://www.nytimes.com/2023/05/05/health/covid-who-emergency-end.html>
5. Di Filippo, L. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19 / Di Filippo, L. [et al.] // *Endocrine.* – 2020. – № 68. –P. 475-478.
6. Sun, J-K. Serum calcium as a biomarker of clinical severity and prognosis in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective cross-sectional study / Sun, J-K. [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2020. – № 12 (12). – P. 11287-11295.
7. Marik, P.E. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? / Marik, P.E. [et al.] // *Med Drug Discov.* – 2020. – № 6.
8. Daneshkhah, A. The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients / Daneshkhah, A. [et al.] // *medRxiv.* – 2020. – №2005. – P. 85-78.
9. Terauchi, M. T lymphocytes amplify the anabolic activity of parathyroid hormone through Wnt10b signaling / Terauchi, M. [et al.] // *Cell Metab.* – 2009. – № 10 (3). – P. 229-240.
10. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022). Ссылка активна на 29.05.2024 г. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207.
11. Абатуров, А.Е. Патогенез COVID-19. / Абатуров, А.Е. [и др.] // *Здоровье ребенка.* – 2020. – № 15 (2). – С. 133-144.
12. Li, G. Coronavirus infections and immune responses / Li, G. [et al.] // *J Med Virol.* – 2020. – № 92 (4). – P.424–32.
13. Li, D. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019 / Li, D. [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2020. – № 3 (5). – P. 82-92.
14. Hui, K.P.Y. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures / Hui, K.P.Y. [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine.* – 2020. – № 8 (7). – P. 687-695.

15. Liqun, He. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 – implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19 patients / Liqun, He. [et al.] // *BoiRxiv*. – 2020. – DOI: 10.1101/2020.05.11.088500.
16. Carly, G.K.Z. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an Interferon Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Enriched in Specific Cell Subsets Across Tissues / Carly, G.K.Z. [et al.] // *Cell*. – 2020. – 181 (5). – № 42. P. 1016-1035.
17. Waradon, S. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes / Waradon, S. [et al.] // *Nature Medicine*. – 2020. – № 6. P. 681–687.
18. Zang, R. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes / Zang, R. [et al.] // *Science Immunology*. – 2020. – № 5 (47). P. 35-82.
19. Busani, S. Surfactant replacement might help recovery of low-compliance lung in severe COVID-19 pneumonia / Busani, S. [et al.] // *Ther Adv Respir Dis*. – 2020. – № 14. – P. 1–6.
20. Fabrizio, Ch. Novel ACE2-independent carbohydrate-binding of SARS-CoV-2 spike protein to host lectins and lung microbiota / Fabrizio, Ch. [et al.] // *BioRxiv*. – 2020. DOI: 10.1101/2020.05.13.092478
21. Пальцев, М.А. Киссептины: молекулярные механизмы патологии дыхательной системы / Пальцев, М.А. [и др.] // *Молекулярная медицина*. – 2022 г. – № 4. – С. 3-8.
22. Kato, H. RIG-I-Like Receptors and Type I Interferonopathies / Kato, H. [et al.] // *J. Interferon Cytokine Res*. – 2017. – № 37 (5). P. 207–213.
23. Zevini, A. Cross-Talk between the Cytoplasmic RIG-I and STING Sensing Pathways / Zevini, A. [et al.] // *Trends Immunol*. – 2017. – № 38 (3). P. 194–205.
24. Fung, S.Y. A tug-of-war between severe acuterespiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenicviruses / Fung, S.Y. [et al.] // *Emerg Microbes Infect*. – 2020. – № 9 (1). P. 558–570.
25. Barnes, B.J. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps / Barnes, B.J. [et al.] // *J. Exp. Med*. – 2020. – № 217 (6). DOI: 10.1084/jem.20200652.
26. Susan, E. C. Innate Cellular Response to Virus Particle Entry Requires IRF3 but Not Virus Replication / Susan, E. C. // *Journal of Virology*. – 2004. – № 78. – P. 1706–1717.
27. Xing J. Herpes simplex virus 1 tegument protein US11 down modulates the RLR signaling pathway via direct interaction with RIG-I and MDA-5 / Xing J. // *Journal of Virology*. – 2012. – № 186. – P. 3528–3540.
28. Косенкова, Т.В. Интерфероны: роль в патогенезе и место в терапии и профилактике COVID-19 / Косенкова Т.В. [и др.] // *Методическое пособие для врачей*. – 2020 г. <http://education.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/2020/12/metod-posobie-Interferony.pdf>.
29. Behzadi, M.A. Overview of Current Therapeutics and Novel Candidates Against Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections / Behzadi, M.A. [et al.] // *Frontiers in microbiology*. – 2019. – № 10. – P. 13-27.
30. Diao, B. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / Diao, B. [et al.] // *Front Immunol*. – 2020. – № 11. P. 827.
31. Wei, L.L. Dysregulation of the immune response affects the outcome of critical COVID-19 patients / Wei L.L. [et al.] // *J Med Virol*. – 2020. – № 92 (11). P. 2768-2776.
32. Полушин, Ю.С. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 / Полушин, Ю.С. [и др.] // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2021. – № 4 (18). – С. 20-28.

33. Stylianou, E. Raised serum levels of interleukin-18 is associated with disease progression and may contribute to virological treatment failure in HIV-1-infected patients / Stylianou, E. [et al.] // *Clinical and experimental immunology*. – 2003. – №132 (3). – P. 462–466.
34. Soundravally, R. Ferritin levels predict severe dengue / Soundravally, R. [et al.] // *Infection*. – 2015. – №43 (1). – P. 13–19.
35. Кузнецов, И. А. Роль ферритина в биологических средах человека / Кузнецов, И. А. [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 5.
36. Воловникова В.А. Диагностическое значение сывороточного уровня ферритина / Воловникова, В.А. [и др.] // *Материалы X ежегодной всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения»* – Санкт-Петербург. – 2015. – Т.10, ч. 2. – С. 589-590.
37. Орлов, Ю.П. Есть ли связь обмена железа с течением COVID-19? / Орлов, Ю. П. // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2020. – Т. 17. – № 4. – С. 6-13.
38. Орлов, Ю.П. Нарушения обмена железа в патогенезе критических состояний / Орлов, Ю.П. [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2011. – Т. VII, № 5. – С. 15-19.
39. Жиленкова, Ю.И. Клинико-патогенетическое значение определения ферритина сыворотки при коронавирусной инфекции (COVID-19) / Жиленкова, Ю.И. [и др.] // *Лабораторная служба*. – 2021. – №10 (4). С. 41-46.
40. Zhang, L. D-dimer levels on admission to predict inhospital mortality in patients with Covid-19 / Zhang, L. [et al.] // *J. Thromb Haemost*. – 2020. – №18 (6). – P.1324-1329.
41. Воробьев, П.А. Рекомендации МГНОТ по диагностике и интенсивной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при вирусном поражении легких / Под редакцией проф. Воробьева П.А. и Елыкомова В.А. // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2020. – №5 (6). – С.71-96.
42. Воробьева, Н.А. Прогностическая значимость Д-димера при COVID-19 / Воробьева, Н.А. [и др.] // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. – 2021. – №5 (6). – С. 36-42.
43. Wu, My. Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia / Wu My [et al.] // *Respir Res*. – 2020. – № 21 (171). – P. 1-6.
44. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / Huang C. [et al.] // *Lancet*. – 2020. – № 395. – P. 497–506.
45. Del Valle, D.M. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival / Del Valle, D.M. [et al.] // *Nat Med*. – 2020. – № 26. – P. 1636–43.
46. Zhang, J. Serum interleukin-6 is an indicator for severity in 901 patients with SARS-CoV-2 infection: a cohort study / Zhang, J. [et al.] // *J Trans Med*. – 2020. – №18.
47. Pierre, M. Kinase inhibition in rheumatoid arthritis: a big advance? / Pierre, M. [et al.] // *The Lancet*. – 2013. – № 381. – P.429-431.
48. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 от 08.04.20. Ссылка активна на 29.05.2024 г. https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/949/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F_5.pdf.

49. Richardson, P. J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease / Richardson, P. J. [et al.] // *Lancet*. – 2020. – № 395 (10223). – P. 30–31.
50. Stebbing, J. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients / Stebbing, J. [et al.] // *EMBO Mol. Med.* – 2020. – № 12 (8). DOI: 10.15252/emmm.202012697.
51. Cantini, F. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study / Cantini, F. [et al.] // *J. Infect.* – 2020. – № 81 (4). – P. 647–679.
52. Drożdżal, S. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment / Drożdżal, S. [et al.] // *Drug Resist Updat.* – 2021. – № 59. DOI: 10.1016/j.drup.2021.100794.
53. Scott, L.J. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis / Scott, L.J. // *Drugs*. – 2017. – № 77 (17).
54. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / Zhou, F. [et al.] // *Lancet*. – 2020. – № 395 (10229). – P.1054–1062.
55. Malgie, J. Decreased mortality in coronavirus disease 2019 patients treated with tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies/ Malgie, J. [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – № 72 (11). – P.742-749.
56. Boyce, E.G. Sarilumab: Review of a Second IL-6 Receptor Antagonist Indicated for the Treatment of Rheumatoid Arthritis / Boyce, E.G. [et al.] // *Ann Pharmacother.* – 2018. – № 52 (8). – P.780–791.
57. Lescure, F. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / Lescure, F. [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2021. – № 9 (5). – P. 522-532.
58. Nijjer, S. Hypocalcaemia, long QT interval and atrial arrhythmias / Nijjer, S. [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2010. DOI: 10.1136/bcr.08.2009.2216.
59. Zivin, J.R. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill / Zivin, J.R [et al.] // *Am J kidney Dis.* – 2001. – № 37 (4). – P. 689–698.
60. Tao, R-J. Viral infection in community acquired pneumonia patients with fever: a prospective observational study / Tao, R-J. [et al.] // *J Thorac Dis.* – 2018. – № 10 (7). – P. 4387-4395.
61. Lencu, C. Respiratory manifestations in endocrine diseases / Lencu, C. [et al.] // *Clujul Med.* – 2016. – № 89 (4). – P. 459–463.
62. Brinkane, A. Association rare d'une hypoparathyroïdie et d'une sarcoïdose médiastino-pulmonaire [Rare association of hypoparathyroidism and mediastinal-pulmonary sarcoidosis] / Brinkane, A. [et al.] // *Ann Med Interne (Paris)*. – 2001. – № 152 (1). – P. 63-64.
63. Bilezikian, J. P. Hypoparathyroidism / Bilezikian, J. P. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2020. – № 105 (6). – P. 1722–1736.
64. Cannell, J.J. Epidemic influenza and vitamin D / Cannell, J.J. [et al.] // *Epidemiol Infect.* – 2006. – № 134 (6). – P. 1129–1140.
65. Kroll, M.H. Temporal relationship between vitamin D status and parathyroid hormone in the United States / Kroll, M.H. [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – № 10 (3).
66. Dancer, R.C. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS) / Dancer, R.C. [et al.] // *Thorax.* – 2015. – № 70 (7). – P. 617-624.

67. Платицына, Н.Г. Дефицит витамина Д в развитии и прогрессировании соматической патологии / Платицына Н.Г. // Пожилой человек: качество жизни. Тюменский медицинский журнал. – 2015. – Том 17, №2. – С 39-40.
68. Maghbooli, Z. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection / Maghbooli Z., Sahraian M.A., Ebrahimi M. [et al.] // PLoS One. – 2020. – № 15(9).
69. Tentori, F. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: The DOPPS study / Tentori, F. [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2015. – № 10. – P. 98-109.
70. Фролова, Н.Ф., Опыт применения терапевтического плазмообмена при тяжелом течении COVID-19 у больных с почечной недостаточностью / Фролова Н.Ф., Томилина Н.А., Лосс К.Э. [и др.] // Нефрология и диализ. –2022. – № 24(2). – P. 279-291.
71. Мокрышева, Н.Г. Околощитовидные железы. Первичный гиперпаратиреоз / Мокрышева Н.Г. // М.: – ООО «Медицинское информационное агентство». – 2019.
72. Hsu, Y.H. Acute respiratory distress syndrome associated with hypercalcemia without parathyroid disorders / Hsu, Y.H. [et al.] // Chin J Physiol. – 2008. – № 51 (6). – P. 414.
73. Chen, H.I. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: experimental and clinical investigations / Chen, H.I. // J Geriatr Cardiol. – 2011. – № 8 (1). – P. 44–54.
74. Мирная, С.С. Роль кальций-чувствительного рецептора в поддержании системы кальциевого гомеостаза / Мирная, С.С. [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – № 3. – С. 32-36.
75. Древаль, А.В. Остеопороз, гиперпаратиреоз и дефицит витамина D / Древаль А.В. // Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2019. – С. 103.
76. Мирная, С.С. Концентрационная функция почек у пациентов с первичным гиперпаратиреозом / Мирная С.С., Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г. [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2015. – №12(3). – С. 36-40.
77. Hannan, F.M. The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases / Hannan, F.M. [et al.] // Nat Rev Endocrinol. – 2018. – № 15 (1). – P. 33–51.
78. Bornefalk, E. Regulation of interleukin-6 secretion from mononuclear blood cells by extracellular calcium / Bornefalk, E. [et al.] // J. Bone Min. Res. – 1997. – № 12. – P. 228-233.
79. House, M.G. Expression of an extracellular calcium-sensing receptor in human and mouse bone marrow cells / House, M.G. [et al.] // J. Bone Min. Res. –1997. – № 12. – P. 1959-1970.
80. Yamaguchi, T. Expression of extracellular calcium (Ca²⁺)-sensing receptor in human peripheral blood monocytes / Yamaguchi, T. [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1998. – № 246. – P. 501-506.
81. Olszak, I. T. Extracellular calcium elicits a chemokinetic response from monocytes in vitro and in vivo / Olszak, I. T. [et al.] // J. Clin. Investig. – 2000. – № 105. – P. 1299-1305.
82. Lee, G.-S. The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca²⁺ and cAMP / Lee, G.-S. [et al.] // Nature. – 2012. – № 492. – P. 123-127.
83. Rossol, M. Extracellular Ca²⁺ is a danger signal activating the NLRP3 inflammasome through G protein-coupled calcium sensing receptors / Rossol, M. [et al.] // Nat. Commun. – 2012. – № 3.

84. Liu, W. Activation in M1 but not M2 macrophages contributes to cardiac remodeling after myocardial infarction in rats: A critical role of the calcium sensing receptor/NLRP3 inflammasome / Liu, W. [et al.] // *Cell. Physiol. biochem.* – 2015. – № 35. – P. 2483–2500.
85. Jäger, E. Calcium-sensing receptor-mediated NLRP3 inflammasome response to calciprotein particles drives inflammation in rheumatoid arthritis / Jäger, E. [et al.] // *Nat. Commun.* – 2020. – № 11.
86. Su, Y. Prokineticin 2 via calcium-sensing receptor activated NLRP3 inflammasome pathway in the testicular macrophages of uropathogenic *Escherichia coli*-induced orchitis / Su, Y. [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – № 11.
87. Zhai, T. Y. Expression and role of the calcium-sensing receptor in rat peripheral blood polymorphonuclear neutrophils / Zhai, T. Y. [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2017. DOI: 10.1155/2017/3869561.
88. Wu, C. L. Calcium-sensing receptor in the T lymphocyte enhanced the apoptosis and cytokine secretion in sepsis / Wu, C. L. [et al.] // *Molecular Immunology.* – 2015. – № 63 (2). – P. 337–342.
89. Singh, Y. Calcium sensing receptor hyperactivation through viral envelop protein E of SARS CoV2: A novel target for cardio-renal damage in COVID-19 infection / Singh, Y. [et al.] // *Drug Dev Res.* – 2021. – № 82 (6). – P. 784-788.
90. Li, Y. Autoantibodies to the extracellular domain of the calcium sensing receptor in patients with acquired hypoparathyroidism / Li, Y. [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 1996. – № 97. – P. 910–914.
91. Habibullah, M. Calcium-sensing receptor autoantibodies in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Epitopes, specificity, functional affinity, IgG subclass, and effects on receptor activity / Habibullah, M. [et al.] // *J. Immunol.* – 2018. – № 201. – P. 3175–3183.
92. Brandi, M.L. The calcium-sensing receptor in inflammation: Recent updates / Brandi, M.L. [et al.] // *Front Physiol.* – 2022. – № 18.
93. Nielsen, P. K. Inhibition of PTH secretion by interleukin-1 β in bovine parathyroid glands in vitro is associated with an up-regulation of the calcium-sensing receptor mRNA / Nielsen, P. K. [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. – № 238. – P. 880–885.
94. Carlstedt, E. Interleukin-6 induced suppression of bovine parathyroid hormone secretion / Carlstedt, E. [et al.] // *Biosci. Rep.* – 1999. – № 19. – P. 35–42.
95. Ахполова, В.О. Обмен кальция и его гормональная регуляция / Ахполова, В.О. [и др.] // *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* – 2017. – № 2. – С. 38-46.
96. Матезиус, И. Ю. Физиология фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма: учебно-методическое пособие / Матезиус И. Ю., Кузнецова А. В. - Санкт-Петербург: СЗГМУ им. И.И. Мечникова – 2021. – С. 56.
97. Гребенникова, Т.А. Эпигенетические аспекты остеопороза / Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. [и др.] // *Вестник РАМН.* – 2015. – Т. 70. – №5. – С. 541-548.
98. Майлян, Д.Э. Роль дисметаболизма кальция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / Майлян Д.Э., Коломиец В.В. // *Российский кардиологический журнал.* – 2019. – №9. – С. 78-85
99. Мелмед, Ш. Минеральный обмен / Мелмед Ш., Полонски К.С. [и др.]. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2019.

100. Артюхов, В.Г. Молекулярная биофизика: механизмы протекания и регуляции внутриклеточных процессов / В.Г. Артюхов, О.В. Башарина // Воронеж: Изд.-полигр. центр Воронеж. гос. ун-та. –1994. – С. 336.
101. Зинченко, В.Ю. Внутриклеточная сигнализация: учебное пособие / Зинченко В.П., Долгачева Л.П. // Аналитическая микроскопия. – 2003. – С. 84.
102. Карпова, Н.Ю. Метаболизм кальция и костный гомеостаз / Карпова, Н.Ю., Рашид М.А. [и др.] // Фарматека – 2016. – №3. – С. 16.
103. Мельников, К. Н. Кальциевые каналы возбудимых мембран / Мельников, К. Н. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2007. – №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kaltsievye-kanaly-vozbudimyh-membran>.
104. Parekh, A. B. Decoding cytosolic Ca²⁺ oscillations / Parekh, A. B. // Trends in Biochemical Sciences. – 2011. – №36 (2). – 2011. – 2011. – P. 78-87.
105. Michael, J. The versatility and universality of calcium signaling / Michael, J. [et al.] // NatRevMolCellBiol. – 2000. – № 1. – P. 11-21.
106. Thomas, C. The Molecular Machinery of Neurotransmitter Release (NobelLecture) / Thomas, C. [et al.] // Angew. Chem. Int. Ed. – 2014. – № 53. – P. 12696-12717.
107. Uhlén, P. Biochemistry of calcium oscillations / Uhlén, P. [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2010. – № 396 (1). – P. 28-32.
108. Sten, O. Regulation of cell death: the calcium–apoptosis link / Sten, O. [et al.] // Nat Rev Mol Cell Biol. – 2003. – № 4. – P. 552-565.
109. Anant, B. P. Decoding cytosolic Ca²⁺ oscillations / Anant, B. P. // Trends in Biochemical Sciences. – 2011. – № 36. – P. 78-87.
110. D’Elia, J.A. Calcium Ion Channels: Roles in Infection and Sepsis Mechanisms of Calcium Channel Blocker Benefits in Immunocompromised Patients at Risk for Infection / D’Elia, J.A. [et al.] // Int J Mol Sci. – 2018. – № 19 (9). DOI: 10.3390%2Fijms19092465.
111. Gonzales-van Horn, S.R. Making the Mark: The Role of Adenosine Modifications in the Life Cycle of RNA Viruses / Gonzales-van Horn, S.R. [et al.] // Cell Host Microbe. – 2017. – № 21. – P. 661–669.
112. Olivier, M. Modulation of host cell intracellular Ca²⁺ Parasitol / Olivier, M. // Today. – 1996. – № 12. – P. 145–150.
113. Nieto-Torres, J.L. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome / Nieto-Torres, J.L. [et al.] // Virology. – 2015. – № 485. – P. 330–9.
114. Ахмеджанова, З.И. Макро- и микроэлементы в жизнедеятельности организма и их взаимосвязь с иммунной системой / Ахмеджанова З.И., Жиёмуратова Г.К., Данилова Е.А. [и др.] // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2020. – №1. – С. 16-21.
115. Деева, Н.С. Роль нарушений обмена кальция в индукции иммунной гиперчувствительности при сердечно-сосудистых заболеваниях / Деева, Н.С. [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – № 20 (3). – С.141–151.
116. Millet, J.K. Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells / Millet, J.K. [et al.] // Virology. – 2018. – № 517. – P. 3-8.
117. Straus, M.R. Ca²⁺ Ions Promote Fusion of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus with Host Cells and Increase Infectivity / Straus, M.R. [et al.] // J Virol. – 2020. – № 94 (13).

118. Clark, K.B. Targeting host store-operated Ca²⁺ release to attenuate viral infections / Clark, K.B. [et al.] // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2013. – № 13. – P. 1916–1932.
119. Chen, X. Host Calcium Channels and Pumps in Viral Infections / Chen, X. [et al.] // *Cells.* – 2019. – № 9 (1). – P. 94.
120. Chen, P. Production of osteoclast-activating factor by normal human peripheral blood rosetting and nonrosetting lymphocytes / Chen, P. [et al.] // *Eur J Immunol.* – 1976. – № 6 (10). – P. 732–736.
121. Milhaud, G. Thymus and osteopetrosis / Milhaud, G. [et al.] // *Clin Orthop Relat Res.* – 1978. – № 135. – P. 260–271.
122. Yoneda, T. Monocytes regulate osteoclast-activating factor production by releasing prostaglandins / Yoneda, T. [et al.] // *J Exp Med.* – 1979. – № 150 (2). – P. 338–350.
123. Yamamoto, I. Circulating bovine lymphocytes contain receptors for parathyroid hormone / Yamamoto, I. [et al.] // *J Clin Invest.* – 1983. – № 71 (2). – P. 404–407.
124. Воронцова, М.В. Паратиреоидный гормон в регуляции процессов роста и резорбции кости в норме и патологии / Воронцова, М.В. [и др.] // *Вестник Российской академии медицинских наук.* – 2021. – Т. 76. – №5. – С. 506-517.
125. Li, J-Y. The sclerostin-independent bone anabolic activity of intermittent PTH treatment is mediated by T-cell-produced Wnt10b / Li, J-Y. [et al.] // *J bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* – 2014. – № 29 (1). – P. 43–54.
126. Bedi, B. Silencing of parathyroid hormone (PTH) receptor 1 in T cells blunts the bone anabolic activity of PTH / Bedi, B. [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2012. – № 109 (12). – P. 725-733.
127. Ohkura, N. Development and maintenance of regulatory T cells / Ohkura, N. [et al.] // *Immunity.* – 2013. – № 38 (3). – P. 414–423.
128. McCarthy, T.L. Parathyroid hormone enhances the transcript and polypeptide levels of insulin-like growth factor I in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone. / McCarthy, T.L. [et al.] // *Endocrinology.* – 1989. – № 124 (3). P. 1247–1253.
129. Alexiewicz, J.M. Parathyroid hormone inhibits B cell proliferation: implications in chronic renal failure / Alexiewicz, J.M. [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 1990. – № 1 (3). – P. 236–244.
130. Jiang, Y. Parathyroid hormone inhibits immunoglobulin production without affecting cell growth in human B cells / Jiang, Y. [et al.] // *Clin Immunol Immunopathol.* – 1992. – № 65 (3). – P. 286–293.
131. Veldman, C.M. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D (3) receptor in the immune system / Veldman, C.M. [et al.] // *Arch Biochem Biophys.* – 2000. – № 374 (2). – P. 334–338.
132. Booth, D.R. Cistronic and genetic evidence that the vitamin D receptor mediates susceptibility to latitude-dependent autoimmune diseases / Booth, D.R. [et al.] // *Genes Immun.* – 2016. – № 17 (4). – P. 213–219.
133. Bilezikian, J. P. Mechanisms in endocrinology: Vitamin D and COVID-19 / Bilezikian, J. P. [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2020. – № 183 (5). – P. 133-147.
134. Wei, R. Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D / Wei, R. [et al.] // *Nutrients.* – 2015. – № 7 (10). – P. 8251–8260.
135. Christakos, S. Vitamin D: beyond bone / Christakos, S. [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 2013. – № 1287 (1). – P. 45–58.

136. Liu, P.T. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin / Liu, P.T. [et al.] // *J Immunol.* – 2007. – № 179 (4). – P. 2060–2063.
137. White, J.H. Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future / White, J.H. [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2010. – № 121 (1–2). – P. 234–238.
138. Cantorna, M.T. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells / Cantorna, M.T. [et al.] // *Nutrients.* – 2015. – № 7 (4). – P. 3011–3021.
139. Amano, Y. Vitamin D and periodontal disease / Amano, Y. [et al.] // *J Oral Sci.* – 2009. – № 51 (1). – P. 11–20.
140. Мокрышева, Н.Г. Минерально-костные нарушения у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом: реальные возможности кардио- и нефропротекции / Мокрышева, Н.Г. [и др.] // *Медицинский совет, издательство ООО "Группа Ремедиум" (Москва).* – № 4. – С. 60–65.
141. Мокрышева, Н.Г. Минерально-костный обмен при хронической болезни почек / Мокрышева, Н.Г. [и др.] // М.: – ООО «Медицинское информационное агентство». – 2020. – ISBN: 978-5-907098-42-8. – P. 424.
142. Гронская, С.А. ФРФ23-индуцированная остеомалация опухолевого генеза / Гронская С.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. // *Проблемы эндокринологии.* – 2022. – №68(5). – С. 56–66.
143. Rossaint, J. FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD / Rossaint, J. [et al.] // *J Clin Invest.* – 2016. – № 126 (3). – P. 962–974.
144. Masuda, Y. Expression of Fgf23 in activated dendritic cells and macrophages in response to immunological stimuli in mice / Masuda, Y. [et al.] // *Biol Pharm Bull.* – 2015. – № 38 (5). – P. 687–693.
145. Jingmei, L. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients / Jingmei, L. [et al.] // *J Infect and Public Health.* – 2020. – № 13 (9). – P. 1224–1228.
146. Lippi, G. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) / Lippi, G. [et al.] // *Ann Clin Biochem.* – 2020. – № 57 (3). – P. 262–265.
147. Torres, B. Impact of low serum calcium at hospital admission on SARS-CoV-2 infection outcome / Torres, B. [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2020. – № 104. – P. 164–168.
148. Wu, Y. Risk Factors Associated With Long-Term Hospitalization in Patients With COVID-19: A Single-Centered, Retrospective Study / Wu, Y. [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2020. – № 7. – P. 315.
149. Pal, R. High Prevalence of Hypocalcemia in Non-severe COVID-19 Patients: A Retrospective Case-Control Study / Pal, R. [et al.] // *Frontiers in med.* – 2021. – № 7.
150. Minasi, A. Hypocalcemia is associated with adverse outcomes in patients hospitalized with COVID-19 / Minasi, A. [et al.] // *Endocrine.* – 2022. – № 9. – P. 1–10.
151. Cappellini, F. Low levels of total and ionized calcium in blood of COVID-19 patients / Cappellini, F. [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* – 2020. – № 58 (9). – P. 171–173.
152. Zhang, J. Laboratory findings in patients with avian-origin influenza A (H7N9) virus infections / Zhang, J. [et al.] // *J Med Virol.* – 2014. – № 86 (5). – P. 895–898.

153. Song, S-Z. Comparison of serum biochemical features between SARS and other viral pneumonias / Song, S-Z. [et al.] // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2004. – № 16 (11). – P. 664–666.
154. Emam, A.A. Inflammatory biomarkers in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism / Emam, A.A. [et al.] // *Med Princ Pract.* – 2012. – № 21 (3). – P. 249–253.
155. Chertok-Shacham, E. Biomarkers of hypercoagulability and inflammation in primary hyperparathyroidism / Chertok-Shacham, E. [et al.] // *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* – 2008. – № 14 (12). – P. 628-632.
156. Diago, C. Parathyroid hormone: a neglected biomarker of exacerbations and hospitalizations in patients with COPD and hypovitaminosis D / Diago, C. [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2021. – № 58.
157. Mazziotti, G. COVID19 Task Force. Vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and respiratory insufficiency in hospitalized patients with COVID-19 / Mazziotti, G. [et al.] // *J Endocrinol Invest.* – 2021. – № 44 (10). – P. 2285-2293.
158. Elkattawy, S. A novel case of hypoparathyroidism secondary to SARS-CoV-2 infection / – Elkattawy, S. [et al.] // *Cureus.* – 2020. – № 12. – P. 10097.
159. Dianatfar, M. Hypoparathyroidism after COVID-19 Pneumonia / Dianatfar, M. [et al.] // *Shiraz E-Med J.* – 2021. – № 22.
160. Georgakopoulou, V.E. COVID-19 induced hypoparathyroidism: A case report / Georgakopoulou, V.E. [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2022. – № 23 (5).
161. Hashemipour, S. Hypocalcemia in hospitalized patients with COVID-19: roles of hypovitaminosis D and functional hypoparathyroidism / Hashemipour, S. [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Metabolism.* – 2022. – № 40 (4). – P. 663-669.
162. He, L. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS / He, L. [et al.] // *J Pathol.* – 2006. – № 210. – P. 288–297.
163. Zhou, Y.F. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies / Zhou, Y.F. [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – № 98 (38).
164. Lu, D. Link between community-acquired pneumonia and vitamin D levels in older patients / Lu, D. [et al.] // *Z Gerontol Geriatr.* – 2018. – № 51 (4). – P. 435-439.
165. Manion, M. Vitamin D deficiency is associated with IL-6 levels and monocyte activation in HIV-infected persons / Manion, M. [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – № 12 (5).
166. Dalvi, S.M. Study of IL-6 and vitamin D3 in patients of pulmonary tuberculosis / Dalvi, S.M. [et al.] // *Indian J Tuberc.* – 2019. – № 66 (3). – P. 337–345.
167. Poudel-Tandukar, K. Serum 25-hydroxyvitamin d levels and C-reactive protein in persons with human immunodeficiency virus infection / Poudel-Tandukar, K. [et al.] // *AIDS Res Hum Retroviruses.* – 2013. – № 29 (3). – P. 528-534.
168. Zhang, M. Association of serum 25-hydroxyvitamin D3 with adipokines and inflammatory marker in persons with prediabetes mellitus / Zhang, M. [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 2017. – № 468. – P. 152–158.
169. Zhou, W. Association Between Vitamin D Status and Sepsis / Zhou, W. [et al.] // *Clin Lab.* – 2018. – № 64 (4). – P. 451-460.

170. Li, Y. Serum 25-Hydroxyvitamin D and the risk of mortality in adult patients with Sepsis: a meta-analysis / Li, Y. [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2020. – № 20 (1). – P. 189.
171. Thickett, D.R. Association between prehospital vitamin D status and incident acute respiratory failure in critically ill patients: a retrospective cohort study/ Thickett, D.R. [et al.] // *BMJ Open Respir Res.* – 2015. – № 2 (1).
172. Rejnmark, L. Non-skeletal health effects of Vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-Analyses summarizing trial data/ Rejnmark, L. [et al.] // *PLoS ONE.* – 2017. – № 12 (7).
173. Autier, P. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials/ Autier, P. [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – № 5 (12). – P. 986–1004.
174. Pereira, M. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis / Pereira, M. [et al.] // *Crit Rev Food Sci Nutr.* – 2020. – № 62 (5). – P. 1308-1316.
175. Петриков, С.С. Влияние концентрации витамина D (25-ОН D3) на течение и исходы заболевания у пациентов с COVID-19, нуждавшихся в реанимационной помощи / Петриков С.С., Савков Г.Е., Годков М.А. [и др.] // *Анестезиология и реаниматология.* – 2022. – № (5). – С.30-35.
176. Yi, Y. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease / Yi, Y. [et al.] // *Int J Biol Sci.* – 2020. – № 16 (10). – P. 1753-1766.
177. Ma, Y. Epidemiological, Clinical, and Immunological Features of a Cluster of COVID-19-Contracted Hemodialysis Patients / Ma, Y. [et al.] // *Kidney Int. Rep.* – 2020. – № 5. – P.1333–1341.
178. Ng, J.H. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19 / Ng, J.H. [et al.] // *Kidney Int.* – 2020. – № 98. – P. 1530–1539.
179. Hsu, C.M. COVID-19 Among US Dialysis Patients: Risk Factors and Outcomes From a National Dialysis Provider / Hsu, C.M. [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2021. – № 77. – P. 748–756.
180. Ishigami, J. Fibroblast Growth Factor 23 and Risk of Hospitalization with Infection in Chronic Kidney Disease: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study / Ishigami, J. [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2020. – № 31. – P. 1836–1846.
181. Toro, L. High Plasma Levels of Fibroblast Growth Factor 23 Are Associated with Increased Risk of COVID-19 in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis: Results of a Prospective Cohort / Toro, L. [et al.] // *Toxins (Basel).* – 2023. – № 15 (2).
182. Zheng, L. Preadmission Use of Calcium Channel Blockers and Outcomes After Hospitalization With Pneumonia: A Retrospective Propensity-Matched Cohort Study / Zheng, L. [et al.] // *Am J Ther.* – 2017. – № 24 (1). – P. 30–38.
183. Lee, C. Calcium entry inhibition during resuscitation from shock attenuates inflammatory lung injury / Lee, C. [et al.] // *Shock.* – 2008. – № 30 (1). – P. 29–35.
184. Pizzorno, A. Repurposing of Drugs as Novel Influenza Inhibitors From Clinical Gene Expression Infection Signatures / Pizzorno, A. [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – № 10.
185. Fujioka, Y. A Sialylated Voltage-Dependent Ca(2+) Channel Binds Hemagglutinin and Mediates Influenza A Virus Entry into Mammalian Cells / Fujioka, Y. [et al.] // *Cell Host Microbe.* – 2018. – № 23 (6). – P. 809-818.

186. Peng, C. Calcium channel blockers improve prognosis of patients with coronavirus disease 2019 and hypertension / Peng, C. [et al.] // *Chin Med J (Engl)*. – 2021. – № 134 (13). – P. 1602-1609.
187. Husain, A. Rapamycin as a potential repurpose drug candidate for the treatment of COVID-19 / Husain, A. [et al.] // *Chemico-Biological Interactions*. – 2020. – № 31.
188. Duksal, F. Evaluation of the Effect of Biochemistry Parameters on the Clinical Course in COVID-19 Patients Who Received Tocilizumab Treatment / Duksal, F. [et al.] // *South Med J*. – 2022. – № 115 (7). – P. 435-440.
189. Al-Sabah, S. COVID-19: Impact of obesity and diabetes on disease severity / Al-Sabah, S. [et al.] // *Clin Obes*. – 2020. – № 10 (6).
190. Guan, W. J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / Guan, W. J. [et al.] // *N Engl J Med*. – (2020). – № 382. – P. 1708–1720.
191. Yang, J. K. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS / Yang, J. K. [et al.] // *Diabet Med*. – 2006. – № 23. – P. 623–628.
192. Roncon, L. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome / Roncon, L. [et al.] // *J. Clin. Virol*. – 2020. – № 127.
193. Sattar, N. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms / Sattar, N. [et al.] // *Circulation*. – 2020. – № 142 (1). – P. 4–6.
194. Cai, S. Association between obesity and clinical prognosis in patients infected with SARS-CoV-2 / Cai, S. [et al.] // *Infect. Dis. Poverty*. – 2020. – № 9 (1).
195. Дедов, И.И. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Н. Г. Мокрышева [и др.] // *Остеопороз и остеопатии*. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 4-26.
196. Alfano, G. Hypokalemia in Patients with COVID-19 / Alfano, G. [et al.] // *Clinical and Experimental Nephrology*. – 2021. – № 25 (4). – P. 401-409.
197. Bansal, M. Cardiovascular disease and COVID-19 / Bansal, M. // *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. – 2020. – № 14 (3). – P. 247–250.
198. Basu-Ray, I. Cardiac Manifestations Of Coronavirus (COVID-19) / Basu-Ray, I. [et al.] // *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. – 2020. – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556152>
199. Alfano, G. The Role of the Renin-Angiotensin System in Severe Acute Respiratory Syndrome-CoV-2 Infection / Alfano, G. [et al.] // *Blood Purification*. – 2021. – № 50 (2). – P. 263-267.
200. Su, H. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China / Su, H. [et al.] // *Kidney Int*. – 2020. – № 98 (1). – P. 219-227.
201. Ng, J. H. Pathophysiology and pathology of acute kidney injury in patients with COVID-19 / Ng, J. H. [et al.] // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2020. – № 5. – P. 365–376.
202. Шамхалова, М.Ш. COVID-19 и почки / Шамхалова, М.Ш. [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2020. – Т. 23. – №3. – С. 235-241.
203. Plakht, Y. Decreased admission serum albumin level is an independent predictor of long-term mortality in hospital survivors of acute myocardial infarction. Soroka Acute Myocardial Infarction II (SAMI-II) project / Plakht, Y. [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2016. – № 219. – P. 20-24

204. Arques, S. Usefulness of serum albumin concentration for in-hospital risk stratification in frail, elderly patients with acute heart failure. Insights from a prospective, monocenter study / Arques, S. [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2008. – № 125. – P. 265-267.
205. Honda, H. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin a as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD / Honda, H. [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2006. – № 47. – P. 139-148
206. Herrmann, F.R. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission / Herrmann, F.R. [et al.] // *Arch Intern Med.* – 1992. – № 152. – P. 125-130.
207. Akirov, A. Low Albumin Levels Are Associated with Mortality Risk in Hospitalized Patients / Akirov, A. [et al.] // *Am J Med.* – 2017. – № 130 (12).
208. Rezaeifar, A. Is there any link between Hyperphosphatemia, Hypoalbuminemia, and Hypocalcemia with Hospital Outcomes in COVID-19 Patients? / Rezaeifar, A. [et al.] // *Int J Prev Med.* – 2023. – № 14. – P. 3.
209. Huang, J. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity / Huang, J. [et al.] // *J Med Virol.* – 2020. – № 92 (10). – P. 2152-2158.
210. Qin, C. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China / Qin, C. [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2020. – № 71 (15). – P. 762-768.
211. Soeters, P.B. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance / Soeters, P.B. [et al.] // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* – 2019. – № 43 (2). – P. 181-193.
212. Martha, J.W. Hypocalcemia is associated with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis / Martha, J.W. [et al.] // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* – 2021. – № 15 (1). – P. 337-342.
213. Giustina, A. Hypovitaminosis D and the endocrine phenotype of COVID-19 / Giustina, A. // *Endocrine.* – 2021. – № 72 (1). – P. 1-11.
214. Radujkovic, A. Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients / Radujkovic, A. [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – № 12 (9). – P. 1-13.
215. Panagiotou, G. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalised with COVID-19 are associated with greater disease severity / Panagiotou, G. [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2020. – № 93 (4). – P. 508-511.
216. Ilie, P.C. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality / Ilie, P.C. [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2020. – № 32 (7). – P. 1195-1198.
217. Jain, A. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers / Jain, A. [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – № 10.
218. Maghbooli, Z. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection / Maghbooli, Z. [et al.] // *PLoS ONE.* – 2020. – № 15.
219. Jevalikar, G. Lack of association of baseline 25-hydroxyvitamin D levels with disease severity and mortality in Indian patients hospitalized for COVID-19 / Jevalikar, G. [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – № 11 (1).
220. Суплотова, Л.А. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны / Суплотова, Л.А. [и др.] // *Проблемы Эндокринологии.* – 2021. – № 67 (2). – С. 84-92.

221. Угай, Л.Г. Витамин D и болезни органов дыхания: молекулярные и клинические аспекты / Угай, Л.Г. [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – №3. – С. 115-119.
222. Black, P. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey / Black, P. [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 3792–3798.
223. Shen, L. Association of vitamin D binding protein variants with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease / Shen, L. [et al.] // J. Int. Med. Res. – 2010. – Vol. 38, № 3. – P. 1093–1098.
224. Sundar, I. Deletion of vitamin D receptor leads to premature emphysema/COPD by increased matrix metalloproteinases and lymphoid aggregates formation / Sundar, I. [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2011. – Vol. 406, № 1. – P. 127–133.
225. Cereda, E. Vitamin D supplementation and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients from the outbreak area of Lombardy, Italy / Cereda, E. [et al.] // Nutrition. – 2021. – № 82.
226. Головатюк, К.А. Возможности применения колекальциферола в комплексной терапии в остром периоде COVID-19 / Головатюк, К.А. [и др.] // Профилактическая медицина. – 2022. – № 25 (12). – С. 106-113.
227. McCarty, M.F. Secondary hyperparathyroidism promotes the acute phase response - a rationale for supplemental vitamin D in prevention of vascular events in the elderly / McCarty, M.F. // Med Hypotheses. – 2005. – № 64 (5). – P. 1022-1026.
228. Canaff, L. The proinflammatory cytokine, interleukin-6, up-regulates calcium-sensing receptor gene transcription via Stat1/3 and Sp1/3 / Canaff, L. [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2008. – № 283 (20). – P. 13586-13600.
229. Wang, R. Hypophosphatemia at admission is associated with increased mortality in COVID-19 patients / Wang, R. [et al.] // International Journal of General Medicine. – 2021. – № 14. – P. 5313-5322.
230. Federspiel, C. K. Hypophosphatemia and duration of respiratory failure and mortality in critically ill patients / Federspiel, C. K. [et al.] // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. – 2018. – № 8. – P. 1098–1104.
231. Heidarpour, M. Adrenal insufficiency in coronavirus disease 2019: a case report / Heidarpour, M. [et al.] // Journal of Medical Case Reports. – 2020. – № 1.
232. Gaasbeek A. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment / Gaasbeek A. [et al.] // The American Journal of Medicine. – 2005. – № 10. – P. 1094–1101.
233. Fakhrolmobasheri M. Hypophosphatemia in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Complications, and Considerations: A Systematic Review / Fakhrolmobasheri M. [et al.] // BioMed Research International. – 2022.
234. Xue, X. Correlation between hypophosphatemia and the severity of corona virus disease 2019 patients / Xue, X. [et al.] // medRxiv. – 2020.
235. Wozniak, H. Hypophosphatemia on ICU Admission Is Associated with an Increased Length of Stay in the ICU and Time under Mechanical Ventilation / Wozniak, H. [et al.] // J Clin Med. – 2022. – № 11 (3).
236. Theo, A.T.G van Kempen. SARS-CoV-2: influence of phosphate and magnesium, moderated by vitamin D, on energy (ATP) metabolism and on severity of COVID-19 / Theo,

- A.T.G van Kempen [et al.] // American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism. – 2021. – № 1. – P. 2–6.
237. Javdani, F. Phosphate levels and pulmonary damage in COVID-19 patients based on CO-RADS scheme: is there any link between parathyroid gland and COVID-19? / Javdani, F. [et al.] // medRxiv. – 2020.
238. Hadavi, M. Hypo- and Hyperphosphatemia at Admission as Independent Factors of Mortality of COVID-19 Patients: Findings from a Retrospective Cohort Study / Hadavi, M. [et al.] // Int J Endocrinol Metab. – 2022. – № 20 (3).
239. Al Harbi, S.A. Association between phosphate disturbances and mortality among critically ill patients with sepsis or septic shock / Al Harbi, S.A. [et al.] // BMC Pharmacol Toxicol. – 2021. – № 22 (1).
240. Broman, M. Analysis of Hypo- and Hyperphosphatemia in an Intensive Care Unit Cohort / Broman, M. [et al.] // Anesth Analg. – 2017. – № 124 (6). – P. 1897–1905.
241. Parmar, M.S. COVID-19-Associated Acute Kidney Injury / Parmar, M.S. // Kidney Med. – 2021. № 3 (1).
242. Vetter, T. Magnesium and the parathyroid / Vetter, T. [et al.] // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2002. – № 11 (4). – P. 403-410.
243. Sharma, R. Serum magnesium levels in hospitalized patients with SARS-CoV-2 / Sharma, R. [et al.] // J Investig Med. – 2022. – № 70 (2). – P. 409-414.
244. Bennett, T.D. National COVID Cohort Collaborative (N3C) Consortium. Clinical Characterization and Prediction of Clinical Severity of SARS-CoV-2 Infection Among US Adults Using Data From the US National COVID Cohort Collaborative / Bennett, T.D. [et al.] // JAMA Netw Open. – 2021. – № 4 (7).
245. Kang, J. Machine learning predictive model for severe COVID-19 / Kang, J. [et al.] // Infect Genet Evol. – 2021. – № 90.
246. Li, Q.Y. Severe/critical COVID-19 early warning system based on machine learning algorithms using novel imaging scores / Li, Q.Y. [et al.] // World J Clin Cases. – 2023. – № 11 (12). – P. 2716-2728.
247. Hashemipour, S. Contributing Factors for Calcium Changes During Hospitalization in COVID-19: A Longitudinal Study / Hashemipour, S. [et al.] // International Journal of Endocrinology and Metabolism. – 2022. – № 20 (2). DOI: 10.5812/ijem-122378.