

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19, ВЛИЯНИЕ ЭТИОТРОПНОЙ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ



© И.С. Маганева<sup>1\*</sup>, А.С. Бондаренко<sup>1</sup>, А.П. Милютин<sup>1,2</sup>, А.Р. Елфимова<sup>1</sup>, Е.Е. Бибик<sup>1</sup>, Л.В. Никанкина<sup>1</sup>, Н.В. Тарбаева<sup>1</sup>, А.К. Еремкина<sup>1</sup>, Н.Г. Мокрышева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Высокая распространенность новой коронавирусной инфекции (COVID-19), сохраняющаяся в настоящее время, диктует необходимость детального изучения ее патогенеза. Актуальным представляется исследование взаимосвязи нарушений минерального обмена с тяжестью течения COVID-19.

**ЦЕЛЬ.** Изучить динамику основных показателей минерального обмена у госпитализированных пациентов в активной стадии COVID-19, в том числе в зависимости от проведения этиотропной и патогенетической терапии.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** На базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России проведено исследование с включением 106 пациентов (в возрасте  $\geq 18$  лет) с клинически или лабораторно подтвержденной COVID-19. Комплексное лабораторное обследование, включая показатели минерального обмена и маркеры воспаления, инструментальная оценка тяжести COVID-19 проводились до начала патогенетической терапии, на 3, 7-е сутки госпитализации и перед выпиской. Статистический анализ выполнялся с помощью программы Statistica 13 (StatSoft, США).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В первый день госпитализации отмечалась высокая частота гипокальциемии — в 40,6% случаев по уровню альбумин-скорректированного кальция; суммарная распространенность дефицита/недостаточности витамина D составила 95,3%. При этом вторичный гиперпаратиреоз был выявлен только в 14,2% случаев. Уровень общего кальция у пациентов с  $\text{SpO}_2 < 93\%$  был достоверно ниже, чем в группе с  $\text{SpO}_2 \geq 93\%$  ( $p=0,001$ ), а более низкие значения общего кальция сыворотки крови сочетались с более тяжелым поражением легочной ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии ( $r=-0,26$ ,  $p=0,007$ , поправка Бонферрони  $p_0=0,002$ ). При сравнительном анализе показателей минерального обмена в течение госпитализации (между 1, 3, 7-ми сутками госпитализации и перед выпиской) на фоне терапии барицитинибом было выявлено статистически значимое увеличение альбумин-скорректированного кальция к окончанию госпитализации ( $p<0,001$ , критерий Фридмана,  $p_0=0,01$ ). При попарном сравнении подгрупп в зависимости от получаемой терапии на 3-и сутки выявлен статистически значимо более низкий уровень альбумин-скорректированного кальция у пациентов, получающих одновременно терапию барицитинибом и тоцилизумабом по сравнению с подгруппой пациентов, находящихся на этиотропном лечении (2,16 [2,13; 2,18] ммоль/л против 2,23 [2,19; 2,28] ммоль/л,  $p=0,002$ , U-тест,  $p_0=0,012$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Для пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции характерны высокая распространенность дефицита/недостаточности витамина D и гипокальциемии. Выявлены ассоциации между показателями кальция и тяжестью поражения легочной ткани, что характеризует гипокальциемию как важный предиктор тяжелого течения и неблагоприятного исхода при COVID-19. Патогенетическая терапия барицитинибом, в том числе в комбинации с тоцилизумабом, способствует достижению нормокальциемии, однако это требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** COVID-19; гиперпаратиреоз; гипокальциемия; дефицит витамина D; барицитиниб.

## DYNAMICS THE PARAMETERS OF MINERAL METABOLISM IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19, THE IMPACT OF ETIOTROPIC AND PATHOGENETIC THERAPY

© Irina S. Maganeva<sup>1\*</sup>, Axenia S. Bondarenko<sup>1</sup>, Anastasiia P. Miliutina<sup>1,2</sup>, Alina R. Elfimova<sup>1</sup>, Ekaterina E. Bibik<sup>1</sup>, Larisa V. Nikankina<sup>1</sup>, Natalia V. Tarbaeva<sup>1</sup>, Anna K. Eremkina<sup>1</sup>, Natalia G. Mokrysheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The high prevalence of COVID-19 requires the research progress on the disease pathogenesis. There is a lot of data confirming the association between mineral metabolism and the severity of COVID-19.

**AIM:** To study the dynamics of mineral metabolism parameters in patients with a confirmed COVID-19 at the time of hospitalization and after discharge, including the impact of etiotropic and pathogenetic therapy on them.

**MATERIALS AND METHODS:** A single-center study of 106 patients (aged  $\geq 18$  years) with clinically or laboratory confirmed diagnosis of COVID-19 was carried out at the Endocrinology Research Centre, Moscow. Baseline biochemical parameters, including serum calcium, phosphorus, albumin, 25(OH)D, parathyroid hormone (PTH), inflammatory markers, and instrumental



assessment of COVID-19 severity were performed before specific immunotherapy, as well as on 3rd and 7th days of hospitalization and before discharge. Statistical analysis was performed with Statistica 13 software (StatSoft, USA).

**RESULTS:** On the first day, hypocalcemia (low albumin-adjusted calcium level) was detected in 40.6% of cases, the prevalence of vitamin D deficiency/insufficiency amounted to 95.3% of cases. At the same time, secondary hyperparathyroidism was identified only in 14.2% of patients. A comparative analysis of mineral metabolism during hospitalization (between 1, 3, 7 days of hospitalization and before discharge) during baricitinib treatment revealed a statistically significant increase in albumin-adjusted calcium by the end of hospitalization ( $p < 0.001$ , Friedman criterion, Bonferroni correction  $p_0 = 0.01$ ). A pairwise comparison of subgroups, depending on the therapy, revealed a statistically significantly lower level of albumin-adjusted calcium on 3rd day among patients on baricitinib monotherapy or combined with tocilizumab compared with a subgroup of patients undergoing etiotropic treatment (2.16 [2.13; 2.18] mmol/l vs 2.23 [2.19; 2.28] mmol/l,  $p = 0.002$ , U-test, Bonferroni correction  $p_0 = 0.012$ ).

**CONCLUSION:** Patients with severe coronavirus infection are characterized by a high prevalence of vitamin D deficiency and hypocalcemia. Associations between calcium and saturation as well as the severity of lung lesion characterizes hypocalcemia as an important predictor of severe course and poor outcome in COVID-19. Pathogenetic therapy with baricitinib, including in combination with tocilizumab, contributes to achieve normocalcemia, but further studies are required.

**KEYWORDS:** COVID-19; hyperparathyroidism; hypocalcemia; vitamin D deficiency; baricitinib.

## ОБОСНОВАНИЕ

В декабре 2019 г. в китайской провинции Ухань впервые было зарегистрировано заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, на 80% филогенетически сходным с вирусом SARS-CoV и на 50% с вирусом MERS-CoV [1]. SARS-CoV-2 стал причиной беспрецедентной по своим масштабам и последствиям пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). По данным Университета Джонса Хопкинса, на конец марта 2023 г. в мире подтверждено более 676 млн случаев заболевания с более 6,8 млн смертей [2]. Учитывая, что COVID-19 продолжает непрерывно распространяться во всем мире, изучение патогенеза заболевания, поиск факторов, влияющих на его течение, формирование новых стратегий лечения не теряют своей актуальности.

В литературе имеются многочисленные данные о связи инфекционных заболеваний, в том числе COVID-19, с нарушениями минерального обмена. Гипокальциемия описана как отличительная особенность при данном заболевании: согласно данным метаанализа J.W. Martha и соавт., ее распространенность составляет в среднем 55% (от 23 до 87%) [3]. Кроме того, гипокальциемия является независимым фактором риска госпитализации и неблагоприятного исхода заболевания [4]. Анализ показателей минерального обмена также позволяет выявить высокую распространенность гипопаратиреоза (29,7%) [5], в то время как данные о сывороточной концентрации магния противоречивы. Среди стационарных больных регистрировалась как гипо- (32–48%), так и гипермагниемия (9,6–14%), при этом последняя была выше среди пациентов в отделениях интенсивной терапии [6]. Дефицит 25(OH)D обнаруживается по меньшей мере у 50% пациентов [7]. Интересно, что для пациентов с COVID-19 на фоне вышеописанных нарушений характерно развитие функционального гипопаратиреоза (до 40% случаев) [8].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашей работы было изучение динамики основных показателей минерального обмена у госпитализированных пациентов в активной стадии COVID-19, в том числе в зависимости от проведения этиотропной и патогенетической терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Объем исследования

Проведено одноцентровое интервенционное динамическое сравнительное нерандомизированное исследование, в которое были включены пациенты с COVID-19, прошедшие лечение в Центре COVID-19 на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в мае-июне 2020 г.

### Критерии постановки диагноза.

Диагноз COVID-19 устанавливался согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (версия 5, COVID-19)» [9].

Диагноз сахарного диабета (СД) устанавливался при уровне  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  и глюкозы плазмы натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л и/или глюкозы крови при поступлении  $\geq 11,1$  ммоль/л [10].

### Критерии включения и исключения

**Критерии включения:** подтвержденная клинически или лабораторно новая коронавирусная инфекция; подписанное информированное согласие.

**Критерии исключения:** наличие ранее диагностированных хронического гипопаратиреоза, первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ); сахарного диабета (СД); морбидного ожирения (ИМТ более  $40 \text{ кг/м}^2$ ); снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее  $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ; бронхиальной астмы в стадии обострения; прием препаратов, влияющих на кальциевый обмен (препараты кальция, витамина D, бисфосфонаты, деносумаб, терипаратид, диуретики), наличие психических заболеваний, беременности.

### Дизайн исследования

В 1-й день госпитализации у всех пациентов была выполнена клиническая оценка тяжести COVID-19 (температура, определение насыщения крови кислородом (сатурация,  $SpO_2$ )), лабораторная (общеклинический анализ крови с оценкой лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови (С-реактивный белок (СРБ), ферритин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинин, кальций общий,

альбумин, фосфор, магний, глюкоза, гликированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ ), гормональный анализ крови (интактный паратиреоидный гормон (иПТГ), кальцитонин), маркеры воспаления и иммунного ответа (прокальцитонин, интерлейкины-6 и -16 (IL-6, IL-1 $\beta$ ), фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), иммуноглобулин G (IgG)), а также коагулограмма, D-димер и инструментальная диагностика (оценка степени специфического поражения легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии — МСКТ)).

Дополнительно были сформированы подгруппы пациентов в зависимости от  $SpO_2$  (подгруппа A1 —  $SpO_2 \geq 93\%$ ,  $n=74$ , подгруппа A2 —  $SpO_2 < 93\%$ ,  $n=32$ ), степени поражения легочной ткани по данным МСКТ (подгруппа B1 — КТ1–2,  $n=56$ , подгруппа B2 — КТ3–4,  $n=50$ ), уровней СРБ (подгруппа B1 —  $СРБ < 10$  мг/л,  $n=10$ , подгруппа B2 —  $СРБ \geq 10$ ,  $n=96$ ) и IL-6 (подгруппа Г1 — IL-6 < 10,  $n=39$ , подгруппа Г2 — IL-6  $\geq 10$ ,  $n=47$ ).

В ходе госпитализации все пациенты получали этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версия 5) [9]. Также всем пациентам для профилактики тромбообразования назначалась антикоагулянтная терапия эноксапарином натрия. Этиотропная терапия (один из препаратов: гидроксихлорохин, умифеновир, аминоксигидрофталазиндион натрия, препараты интерферонов, иммуноглобулин человека G, лопинавир+ритонавир) и патогенетическая терапия (тоцилизумаб, сарилумаб, барицитиниб, глюкокортикостероиды) назначались лечащим врачом после получения результатов обследования. На 3, 7-е сутки госпитализации, а также перед выпиской была проведена динамическая оценка показателей минерального обмена с последующим исследованием влияния на него терапии. Терапию барицитинибом получали 28 пациентов, однако на одном из визитов по техническим причинам анализы были недоступны, в связи с чем сравнение показателей минерального обмена в динамике проведено у 27 больных. Препараты кальция и витамина D пациентам не назначались.

## МЕТОДЫ

### Лабораторные методы исследования

Клинический анализ крови выполнялся на анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Corp., Япония): референсные интервалы (РИ) для лейкоцитов —  $3,9\text{--}10 \times 10^9$  кл./л, лимфоцитов —  $0,86\text{--}4,06 \times 10^9$  кл./л, тромбоцитов —  $148\text{--}339 \times 10^9$  кл./л; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — на анализаторе Test1 (Ali Fax): РИ для женщин — 2–20 мм/ч, для мужчин — 2–15 мм/ч. Биохимические исследования сыворотки крови: кальций общий (РИ 2,15–2,55 ммоль/л), альбумин (РИ 34–48 г/л для женщин, 35–50 г/л для мужчин), фосфор (РИ 0,74–1,52 ммоль/л), магний (РИ 0,7–1,05 ммоль/л), креатинин (РИ 50–98 мкмоль/л для женщин, 63–110 мкмоль/л для мужчин), глюкоза (РИ 3,1–6,1 ммоль/л), ферритин (РИ для женщин — 15–160 нг/мл, для мужчин — 30–300 нг/мл), СРБ (РИ 0,1–5 мг/л), ЛДГ (РИ 125–220 Ед/л) выполняли на биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Для исключения ложнозанижен-

ных и ложнозавышенных показателей кальция крови производили перерасчет его концентрации с поправкой на уровень альбумина крови [11].

Определение иПТГ крови (РИ 15–65 пг/мл) проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия), 25(OH)D (РИ 30–100 нг/мл) и кальцитонина (РИ 0–4,8 пг/мл для женщин, 0–11,8 пг/мл для мужчин) — на анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия). СКФ определяли с учетом возраста пациента и уровня креатинина сыворотки крови по формуле СКД-EPI 2009 (pСКФ).

$HbA_{1c}$  (РИ 4–6%) определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США).

Показатели коагулограммы определяли на анализаторе ACL TOP LAS 700 (Instrumentation Laboratory, США): РИ для АЧТВ — 28–40 с, для МНО — 0,8–1,3. Количественный высокочувствительный анализ D-димера плазмы (РИ 0–500 нг/мл) выполнен на аппарате ACL TOP 700 (IL, США). Определение IL-6 (РИ 0–10 пг/мл) осуществляли с помощью иммуноферментных наборов «Вектор-Бест» (Россия), ИЛ-1 $\beta$  (РИ 0–5 пг/мл) — методом иммуноферментного анализа (ELISA) при помощи стандартного набора Invitrogen, USA; прокальцитонина (РИ 0–0,05 нг/мл) — методом иммунохемилюминесценции на анализаторе Architect i2000 (Abbott); IgG (РИ 5,52–16,31 г/л) — методом иммунотурбидиметрии, биохимический анализатор Architect c8000 (Abbott); FGF-23 (РИ 0,1–20 пмоль/л) — методом иммуноферментного анализа (ELISA), Biomedica, Словакия.

### Инструментальные методы исследования

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . Оценка степени насыщения крови кислородом ( $SpO_2$ ) проведена с помощью пульсоксиметра CS Medica MD300C2. МСКТ органов грудной полости проводилась на компьютерном томографе GE Optima CT660 (США). Протокол МСКТ формировался согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версия 5) [9].

### Статистический анализ

Размер выборок предварительно не рассчитывался. Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica 13 (StatSoft, США) и языка программирования для статистической обработки данных R 4.2.2. Описательная статистика количественных признаков представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q1; Q3], качественных — в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Сравнение двух независимых подгрупп пациентов для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест). Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ), при значении хотя бы одной ожидаемой частоты менее 5 применялась поправка Йейтса, при наличии нулевых частот использовался двусторонний точный критерий Фишера. Сравнение двух исследуемых зависимых групп (до и после медикаментозного лечения) 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, попарно данные группы сравнивались с помощью критерия Краскела–Уоллиса с последующим проведением post-hoc анализа. Корреляционный анализ проводился с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Исходный критический уровень статистической значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони ( $p_0$ ) путем коррекции критического уровня значимости. Рассчитанные уровни значимости в диапазоне от критического до 0,05 описаны в качестве индикаторов статистической тенденции.

#### 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 г. (протокол №6). Все пациенты подписали информированные согласия на участие в исследовании.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 106 пациентов (из них 63 мужчины и 43 женщины, соотношение м:ж=1,5:1).

Медиана возраста составила 55 [45; 66] лет. При этом мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту ( $p=0,031$ , U-тест). Продолжительность госпитализации составила 12 [10; 14] дней. Среди прогностически неблагоприятных факторов тяжелого течения коронавирусной инфекции оценивались ИМТ (медиана 28,0 [25,0; 31,2] кг/м<sup>2</sup>) и фильтрационная функция почек (рСКФ — 87,5 [72; 100] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

#### Общее состояние пациентов при поступлении

Диагноз коронавирусной инфекции лабораторно был подтвержден у 74 пациентов, что составило 69,8%. В то же время специфическое поражение легких разной степени тяжести по данным МСКТ было выявлено в 100% случаев: 1-й степени у 13 пациентов (12,3%), 2-й — у 43 пациентов (40,6%), 3-й — у 46 (43,4%) и 4-й степени — у 4 пациентов (3,8%). Снижение SpO<sub>2</sub> менее 93% определялось у 32 пациентов (30,2%), повышение СРБ  $\geq 60$  мг/л — у 53 (50%), IL-6  $\geq 10$  пг/мл — у 47 обследуемых из 86 (54,7%), ЛДГ  $\geq 220$  Ед/л — у 88 (83%) больных. Тяжелое течение заболевания с развитием «цитокинового шторма» было диагностировано у 30 больных (28,3%). Уровень ферритина был статистически значимо выше у мужчин ( $p<0,001$ , U-тест), в остальном значимых различий в маркерах воспалительного процесса по полу выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика маркеров воспалительного процесса у пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар

| Признак                         | РИ                                       | Все пациенты |                      | Мужчины |                       | Женщины |                        | p, U-тест |
|---------------------------------|------------------------------------------|--------------|----------------------|---------|-----------------------|---------|------------------------|-----------|
|                                 |                                          | n            | Me [Q1; Q3]          | n       | Me [Q1; Q3]           | n       | Me [Q1; Q3]            |           |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ кл./л  | 3,9–10,0                                 | 106          | 5,93 [4,48; 8,11]    | 63      | 6,71 [4,86; 8,97]     | 43      | 5,28 [4,00; 6,82]      | 0,027     |
| Лимфоциты, $\times 10^9$ кл./л  | 0,86–4,06                                | 106          | 1,06 [0,75; 1,5]     | 63      | 1,08 [0,78; 1,57]     | 43      | 1,05 [0,73; 1,36]      | 0,328     |
| Тромбоциты, $\times 10^9$ кл./л | 148–339                                  | 106          | 201 [161; 254]       | 63      | 185 [149; 234]        | 43      | 207 [171; 285]         | 0,016     |
| СОЭ, мм/ч                       | для женщин: 2–20<br>для мужчин: 2–15     | 106          | 32,5 [22; 47]        | 63      | 29 [18; 39]           | 43      | 37 [22; 54]            | 0,008     |
| ЛДГ, Ед/л                       | 125–220                                  | 106          | 287 [233; 374]       | 63      | 315 [233; 413]        | 43      | 267 [230; 349]         | 0,136     |
| Ферритин, нг/мл                 | для женщин: 15–160<br>для мужчин: 30–300 | 106          | 431,9 [211,3; 867,4] | 63      | 801,2 [329,4; 1017,5] | 43      | 230,6 [154,9; 452,5]   | <0,001    |
| СРБ, мг/л                       | 0,1–5                                    | 106          | 59,45 [25,8; 112,4]  | 63      | 66,0 [22,0; 133,4]    | 43      | 51,3 [30,0; 79,5]      | 0,401     |
| IL-6, пг/мл                     | 0–10                                     | 86           | 12,70 [4,64; 40,10]  | 54      | 16,20 [4,64; 50,40]   | 32      | 12,24 [4,66; 29,805]   | 0,453     |
| IgG, г/л                        | 5,52–16,31                               | 38           | 11,685 [9,91; 12,65] | 22      | 10,66 [8,90; 12,50]   | 16      | 12,485 [10,995; 13,05] | 0,040     |
| FGF-23, пмоль/л                 | 0,1–20                                   | 105          | 0 [0; 0]             | 62      | 0 [0; 0]              | 43      | 0 [0; 0]               | 0,398     |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл            | < 5                                      | 17           | 18,90 [6,61; 68]     | 12      | 13,55 [2,18; 86,10]   | 5       | 20,5 [15; 68]          | 0,423     |
| D-димер, нг/мл                  | 0–500                                    | 100          | 233,5 [153,5; 383]   | 62      | 227,5 [146; 396]      | 38      | 240,5 [160; 349]       | 0,709     |

Примечание. Поправка Бонферрони  $p_0=0,004$ .



### Характеристика показателей минерального обмена при поступлении

Медиана общего кальция составила 2,20 [2,12; 2,29] ммоль/л, альбумина — 41 [38; 44] г/л, альбумин-скорректированного кальция 2,18 [2,11; 2,24] ммоль/л. Гипокальциемия по уровню альбумин-скорректированного кальция определялась в 40,6% наблюдений ( $n=43$ ). Случаев гиперкальциемии в исследуемой группе выявлено не было. Медиана 25(ОН)D была 12,50 [7,83; 17,50] нг/мл, при этом дефицит определялся в 81,1% случаев ( $n=86$ ), недостаточность — в 14,2% ( $n=15$ ), оптимальный уровень — всего в 4,7% ( $n=5$ ). Медиана иПТГ составила 39,65 [29,09; 56,84] пг/мл, а вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) был диагностирован в 14,2% случаев ( $n=15$ ). В то же время низкий уровень иПТГ в 1-е сутки госпитализации отмечался в 5,7% наблюдений ( $n=6$ ). Уровень фосфора был определен у 97 больных, из них у 9 (9,3%) выявлена гипофосфатемия, а у 10 (10,3%) — гиперфосфатемия. Одинаково часто встречалась как гипер-, так и гипомагниемия (в 1% случаев).

В подгруппе А2 ( $\text{SpO}_2 < 93\%$ ) были определены статистически значимо более низкий уровень общего кальция сыворотки крови (2,14 [2,08; 2,22] ммоль/л против 2,23 [2,14; 2,32] ммоль/л,  $p=0,001$ , U-тест,  $p_0=0,002$ ) и тенденция к более низким показателям альбумин-скорректированного кальция (2,13 [2,08; 2,20] ммоль/л против 2,19 [2,12; 2,25] ммоль/л,  $p=0,023$ , U-тест,  $p_0=0,002$ ).

При сравнении подгрупп Б1 (КТ1–2) и Б2 (КТ3–4), во второй также были выявлены значимо более низкие уровни общего кальция крови (2,15 [2,10; 2,23] ммоль/л против 2,26 [2,16; 2,34] ммоль/л,  $p=0,001$ , U-тест,  $p_0=0,002$ ), а различия по уровню альбумин-скорректированного кальция не достигли статистической значимости (2,17 [2,11; 2,25] ммоль/л против 2,19 [2,11; 2,24] ммоль/л,  $p=0,959$ , U-тест).

Более низкие показатели общего кальция сыворотки сочетались с более тяжелым поражением легочной ткани ( $r=-0,26$ ,  $p=0,007$ , метод Спирмена,  $p_0=0,001$ ). Выявлены умеренные отрицательные корреляции с тенденцией к статистически значимой между уровнем фосфора с  $\text{CO}_2$  ( $r=-0,25$ ,  $p=0,012$ ,  $p_0=0,001$ ), с IL-6 ( $r=-0,24$ ,  $p=0,034$ ,  $p_0=0,001$ ) и с D-димером ( $r=-0,29$ ,  $p=0,005$ ,  $p_0=0,001$ ).

У пациентов с гипокальциемией чаще развивался цитокиновый шторм (53% против 32,2%,  $p=0,005$ ,  $\chi^2$ ), и чаще требовался перевод в реанимацию (61,3% против 35,4%,  $p=0,007$ ,  $\chi^2$ ). Случаев летального исхода зафиксировано не было.

### Сравнительный анализ показателей минерального обмена в ходе госпитализации

При оценке динамики показателей минерального обмена в ходе госпитализации было отмечено, что уровень иПТГ статистически значимо увеличивался на 3-и сутки и далее снижался к моменту выписки, оставаясь при этом в пределах референсного интервала. Среди пациентов, у кого при госпитализации был выявлен низкий уровень иПТГ, уже на 3-и сутки он нормализовался. Минимальные значения альбумин-скорректированного кальция отмечались в 1-е сутки. Уже с 3-го дня фиксировалось его повышение, и данная динамика сохранялась до конца госпитализации. Похожая ситуация была отмечена для фосфора и магния (рис. 1).

Перед выпиской нормокальциемия была достигнута в 84% случаев против 59,4% в день поступления ( $p<0,001$ ), и, соответственно, уменьшилась частота гипокальциемии (по альбумин-скорректированному кальцию) (16% против 40,6%,  $p<0,001$ , при  $p_0=0,002$ ). Частота ВГПТ перед выпиской снизилась до 11,3%, однако различия не достигли статистической значимости (рис. 2).

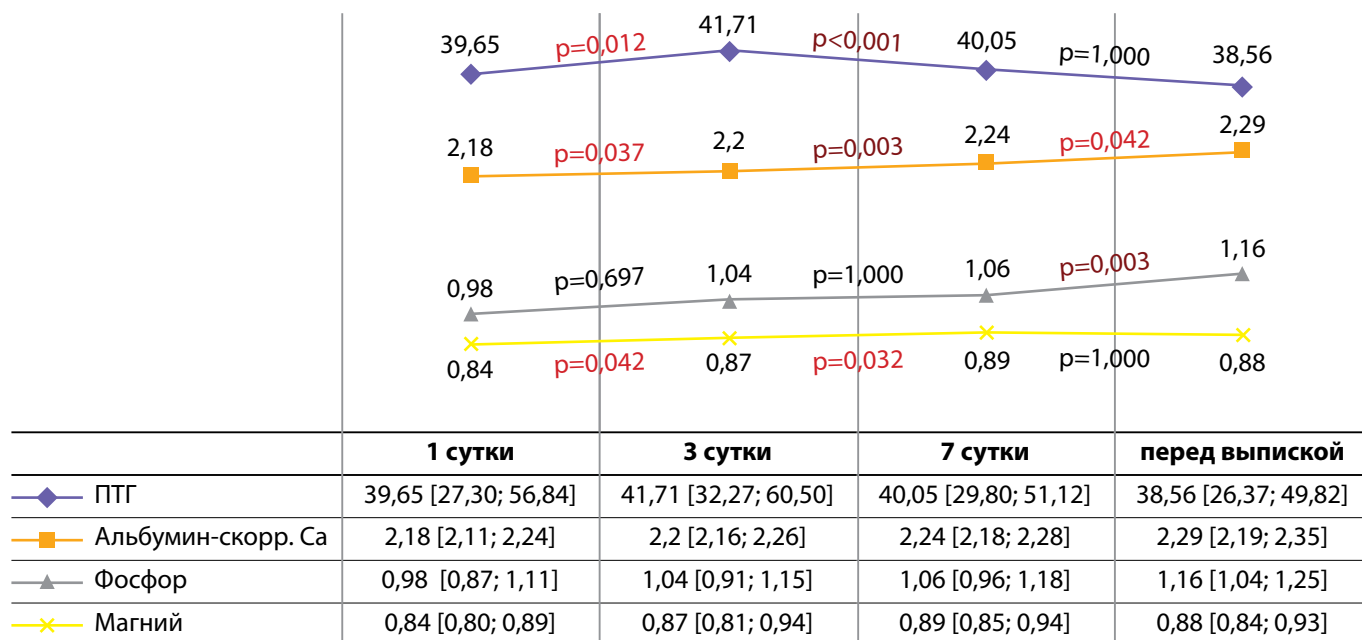


Рисунок 1. Динамика показателей минерального обмена в ходе госпитализации.

**Примечание.** На рисунке представлены динамические изменения медиан показателей минерального обмена, в таблице — Me [Q1; Q3]; группы сравнивались с помощью критерия Краскелла–Уоллиса с последующим проведением post-hoc анализа. Поправка Бонферрони  $p_0=0,010$ .

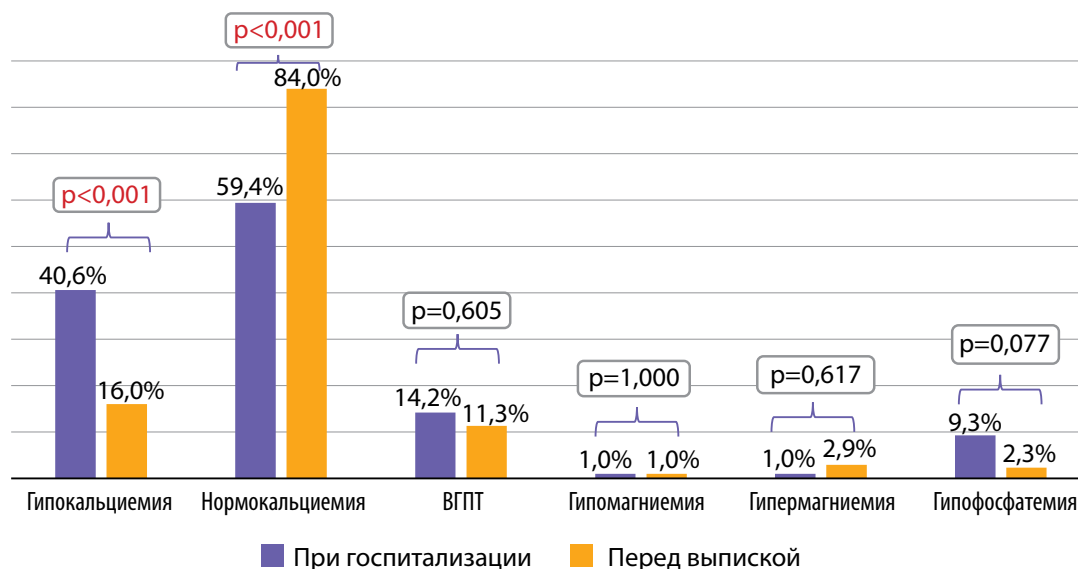


Рисунок 2. Нарушения минерального обмена у пациентов при госпитализации и перед выпиской.

Примечание. Значение p рассчитано с использованием критерия Мак-Немара. Поправка Бонферрони  $p_0 = 0,002$ .

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

Этиотропную терапию получали 37,7% пациентов ( $n=40$ ), из них 7,5% ( $n=3$ ) — лопинавир+ритонавир. Патогенетическую терапию назначали в 62,3% ( $n=66$ ), спектр назначаемых препаратов и их комбинаций представлен на рис. 3.

Подгруппы были сопоставимы по показателям минерального обмена в день поступления (табл. 2).

При оценке частоты основных нарушений фосфорно-кальциевого обмена гипокальциемия несколько чаще встречалась в подгруппе пациентов, которые в последующем получали патогенетическую терапию, но статистическая значимость не была достигнута (45,5% против 33,3%,  $p=0,222$ ,  $\chi^2$ ).

На фоне монотерапии барицитинибом при анализе показателей минерального обмена при поступлении,

на 3, 7 дни госпитализации и перед выпиской нами было выявлено статистически значимое повышение как общего, так и альбумин-скорректированного кальция, а также фосфора и магния к моменту выписки (табл. 3).

При этом при попарном сравнении визитов, статистически значимая положительная динамика отмечалась уже на 7 сутки по сравнению с первым днем пребывания в стационаре (2,23 [2,18; 2,30] ммоль/л против 2,15 [2,11; 2,19] ммоль/л,  $p < 0,001$ , W-тест).

На фоне терапии тоцилизумабом/сарилумабом отмечалась лишь тенденция к статистически значимому повышению альбумин-скорректированного кальция ко дню выписки ( $p=0,042$ , критерий Фридмана, при  $p_0=0,010$ ).

При сочетанной терапии барицитинибом и тоцилизумабом уровень альбумин-скорректированного кальция также повышался, изменения достигли статистической значимости ко дню выписки ( $p=0,010$ , критерий

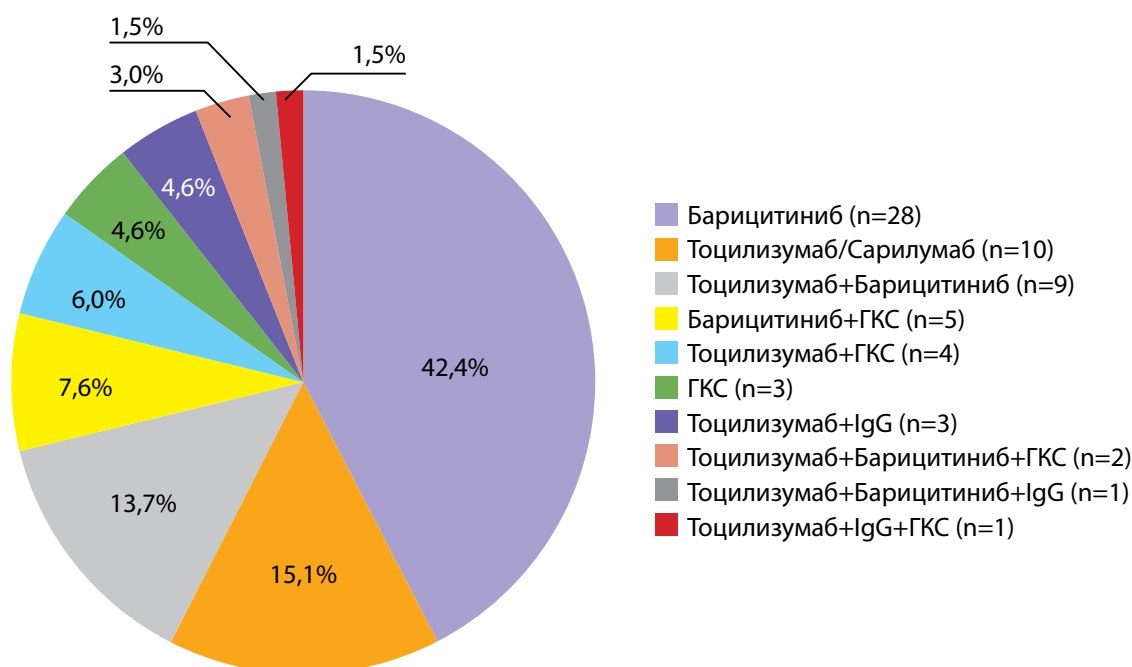


Рисунок 3. Спектр препаратов патогенетической терапии COVID-19, получаемой участниками исследования.

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды, IgG — иммуноглобулин человеческий G.

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей минерального обмена в подгруппах, в зависимости от получаемой терапии, до ее назначения

| Показатель                                  | Патогенетическая терапия |                      | Этиотропная терапия |                      | p, U-test<br>Me [Q1; Q3] |
|---------------------------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|--------------------------|
|                                             | n                        | Me [Q1; Q3]          | n                   | Me [Q1; Q3]          |                          |
| ПТГ, 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                    |
| FGF-23, пмоль/л                             | 42                       | 0,760 [0,550; 1,732] | 20                  | 1,048 [0,591; 2,002] | 0,541                    |

Примечание. Поправка Бонферрони  $p_0=0,007$ .

Фридмана,  $p_0=0,010$ ). Различий в показателях минерального обмена по остальным терапевтическим комбинациям нами выявлено не было.

Учитывая вышеизложенные результаты, проведен сравнительный анализ показателей минерального обмена между 4 подгруппами в зависимости от получаемой терапии: 1 подгруппа получала терапию барицитинибом ( $n=28$ ), 2 — тоцилизумаб/сарилумаб ( $n=10$ ), 3 — одновременно терапию барицитинибом и тоцилизумабом ( $n=9$ ) и 4 — этиотропное лечение ( $n=40$ ).

На 3 сутки госпитализации более низкий уровень альбумин-скорректированного кальция отмечался в подгруппе, получавшей комбинированную терапию барицитинибом и тоцилизумабом ( $p=0,014$ , критерий Краскела-Уоллиса,  $p_0=0,012$ ). При попарном сравнении подгрупп в зависимости от получаемой терапии, на 3 сутки подтвержден статистически значимо более низкий уровень альбумин-скорректированного кальция в 3 подгруппе по сравнению с 4 подгруппой (2,16 [2,13; 2,18] ммоль/л против 2,23 [2,19; 2,28] ммоль/л,  $p=0,002$ , U-тест,  $p_0=0,012$ ). На 7 сутки отмечалась тенденция к статистически значимо более высокому уровню магния в подгруппе 1 по сравнению с подгруппой 4 (0,92 [0,89; 0,97] ммоль/л против 0,88 [0,82; 0,94] ммоль/л,  $p=0,015$ ,  $p_0=0,012$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Репрезентативность выборок

В период работы Центра COVID-19 на базе ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» пациенты направлялись по скорой медицинской помощи с близлежащих районов Москвы, что могло исказить репрезентативность выборки для общей популяции. Нельзя точно сказать, с каким конкретно штаммом коронавируса госпитализировались пациенты. В период формирования выборок в Москве преобладали штаммы, близкие к европейской разновидности коронавируса. Однако в столицу попали и другие варианты возбудителя, в том числе из Азии.

### Сопоставление с другими публикациями

По результатам нашей работы гипокальциемия по уровню альбумин-скорректированного кальция была выявлена в 40,6% случаев, при этом ее тяжесть была ассоциирована со степенью поражения легочной ткани, что согласуется с ранее опубликованными данными [3]. В настоящий момент существует несколько гипотез, объясняющих патофизиологические механизмы развития гипокальциемии при COVID-19. Кальций используется вирусом для инвазии в клетки, экспрессии своих генов, посттрансляционного

Таблица 3. Динамика показателей минерального обмена на фоне терапии барицитинибом

| Признак                                     | 1 сутки |                      | 3 сутки |                    | 7 сутки |                      | Перед выпиской |                      | p, критерий<br>Фридмана<br>Me [Q1; Q3] |
|---------------------------------------------|---------|----------------------|---------|--------------------|---------|----------------------|----------------|----------------------|----------------------------------------|
|                                             | n       | Me [Q1; Q3]          | n       | Me [Q1; Q3]        | n       | Me [Q1; Q3]          | n              | Me [Q1; Q3]          |                                        |
| ПТГ, 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                                  |
| 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                                 |
| 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                                 |
| 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                                  |

Примечание. Поправка Бонферрони  $p_0=0,010$ .

процессинга вирусных белков, а также играет важную роль в формировании структуры и высвобождении вирионов [12]. Также не исключается дополнительный вклад дефицита витамина D в развитие гипокальциемии [8].

Среди наших пациентов нецелевой уровень 25(OH)D был определен в 95,3%, в то время как по результатам эпидемиологических исследований частота дефицита/недостаточности на территории Российской Федерации в среднем составляет 84% [13]. В группе пациентов, получающих колекальциферол (100 000 МЕ в неделю) на 7 сутки госпитализации выявлены более высокие значения нейтрофилов и лимфоцитов ( $p=0,047$ ;  $p=0,025$ ), а также более низкий уровень СРБ ( $p=0,028$ ). Описанные факты подчеркивают значимость проведения в дальнейшем проспективных интервенционных исследований для уточнения эффективности приема препаратов кальция и витамина D в качестве дополнительных мер профилактики и лечения коронавирусной инфекции.

Примечательно, что при такой высокой частоте гипокальциемии и дефицита витамина D, ВГПТ был обнаружен всего у 14,2% больных. Результаты ранее опубликованных исследований также показывают высокую распространенность дефицита витамина D (67,9%), гипокальциемии (по ионизированному кальцию в 70,5% случаев) и при этом низкую встречаемость ВГПТ (20,5%) среди пациентов с COVID-19 [14]. Это говорит о других возможных причинах повышения иПТГ при COVID-19. А одним из возможных объяснений отсутствия ожидаемого ответа паратиреоцитов на гипокальциемию в данном случае может быть именно ее быстрое развитие на фоне острого воспалительного процесса в начале заболевания с последующей самостоятельной нормализацией уровня кальция крови по мере выздоровления. С другой стороны, в ряде работ среди пациентов с COVID-19 наблюдалось развитие обратного состояния — гипопаратиреоза. В 40% случаев при умеренной и тяжелой гипокальциемии сывороточный ПТГ был низким или низко-нормальным [8]. Причина такого неадекватного ответа околотитовидных желез остается до конца непонятной. В нашем исследовании гипопаратиреоз был выявлен в 5,7% случаев в 1 сутки госпитализации и в дальнейшем не подтвердился. Одним из предположений, объясняющих развитие транзиторного, или «функционального» гипопаратиреоза у пациентов с COVID-19, является нарушение экспрессии и синтеза гена кальций-чувствительного рецептора (CaSR) под влиянием провоспалительных цитокинов [15]. Также известно, что магний может влиять на синтез и секрецию ПТГ [16]. Хотя в работе S. Hashemipour с соавт. не выявили ассоциации между гипомагниемией и степенью гипокальциемии, а также не подтвердили зависимость гипопаратиреоза от гипомагниемии [8]. Однозначно сделать вывод о влиянии гипомагниемии на развитие функционального гипопаратиреоза в случае COVID-19 не представляется возможным. Сложность заключается также в несоответствии сывороточного уровня магния его внутриклеточному содержанию [16]. По результатам нашего исследования гипо- и гипермагниемия были выявлены с одинаковой частотой (1%) и не были связаны с низким уровнем иПТГ.

Нами выявлена прямая статистически значимая взаимосвязь между гипофосфатемией и уровнем воспалительных маркеров, в т.ч. IL-6. В литературе имеются схожие данные [17] и предлагается использовать сыво-

роточный уровень фосфора для оценки тяжести течения заболевания, а также в качестве предиктора неблагоприятного исхода, хотя патогенез нарушений метаболизма фосфора остается не до конца ясным.

На протяжении госпитализации нами была выявлена положительная динамика в виде нормализации уровня кальция, а также тенденции к повышению фосфора и магния к моменту выписки. Похожее исследование было проведено S. Hashemipour и соавт. ( $n=123$ ): к 4–6-му 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) [18].

В исследовании 2022 г. A. Minasi ( $n=111$ ) 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) [19].

#### Клиническая значимость результатов

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 отмечено статистически значимое увеличение альбумин-скорректированного уровня кальция по сравнению с 1 днем госпитализации ( $p<0,001$ , W-тест). Похожая ситуация была выявлена при одновременной терапии барицитинибом и тоцилизумабом: уровень альбумин-скорректированного кальция статистически значимо повышался ко дню выписки ( $p=0,010$ , критерий Фридмана, при  $p_0=0,010$ ). При попарном сравнении данной подгруппы пациентами, получавшими этиотропное лечение, у первых на 3 сутки подтвержден статистически значимо более низкий уровень альбумин-скорректированного кальция ( $p=0,002$ , U-тест, при  $p_0=0,012$ ). 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 (AAK-1, AAK-2), препятствуя эндоцитозу вирусных частиц и, соответственно, использованию вирусом ионов кальция для инвазии в клетку. Однако данная гипотеза требует подтверждения в дальнейших исследованиях [20].

Хотя нами не было получено достоверных данных об изменении показателей 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. В дальнейшем требуется проведение дополнительных исследований с расширением объема выборки и оценки современной терапии на минеральный обмен.

### Ограничения исследования

Наиболее значимым ограничением является относительно небольшая мощность выборки, малые размеры отдельных групп пациентов. Стоит отметить, что в большинстве своем, 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. Также важно, что диагноз коронавирусной инфекции по результатам ПЦР-исследования был подтвержден только у 69,8% пациентов, хотя специфическое поражение легочной ткани было выявлено у 100% пациентов. Расхождение данных, вероятно, является следствием несовершенства использовавшихся тест-систем.

### Направления дальнейших исследований

Целесообразными будут расширение объема выборки, оценка влияния современной медикаментозной терапии на минеральный обмен, проведение сравнительного анализа нарушений минерального обмена у пациентов с вирусными инфекциями и пневмониями другой этиологии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день вклад компонентов минерального обмена в патогенез новой коронавирусной инфекции уже не вызывает сомнений. Суммарная распространенность дефицита/недостаточности витамина D в нашем исследовании превысила общепопуляционную и составила 95,3% случаев. Высокая частота гипокальциемии (40,6%), а также выявленные ассоциации уровня кальция крови с тяжестью течения заболевания (сатурацией, по-

ражением легочной ткани по данным МСКТ) подтверждают важность определения кальциемии у пациентов с COVID-19, особенно в первые дни болезни. Более того, низкий уровень альбумин-скорректированного кальция был зафиксирован у пациентов, которым в последующем была назначена патогенетическая терапия, что характеризует гипокальциемию как важный предиктор тяжелого течения и неблагоприятного исхода при COVID-19. Интересной находкой стало положительное влияние патогенетической терапии барицитинибом и его сочетания с тоцилизумабом на нормализацию кальциемии, однако это требует изучения в дальнейших работах.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Государственное задание №123021300171-7 «Хронический послеоперационный и нехирургический гипопаратиреоз: предикторы осложнений заболевания, контроль диагностики, лечения и мониторинга пациентов с использованием систем поддержки принятия врачебных решений» (2023–2025 гг.).

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

**Участие авторов.** Маганева И.С. — разработка концепции и дизайна исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор материала, анализ данных, написание текста статьи; Бондаренко А.С. — анализ данных и литературы, написание текста статьи; Милютин А.П. — обработка материала, статистический анализ данных; Елфимова А.Р. — обработка материала, статистический анализ данных; Бибики Е.Е. — разработка концепции исследования, анализ данных, редактирование текста статьи; Еремкина А.К. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, редактирование текста статьи; Никанкина Л.В. — лабораторная диагностика, анализ и интерпретация данных, редактирование текста статьи; Тарбаева Н.В. — инструментальная диагностика, анализ и интерпретация данных, редактирование текста статьи; Мокрышева Н.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, редактирование текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты публикации, подразумевающей надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

**Благодарности.** Выражается благодарность всем пациентам, участвовавшим в данном исследовании, а также всем сотрудникам ГНЦ РФ ФГБУ «НИИЦ эндокринологии Минздрава России, участвовавшим в лечении и обследовании пациентов, а также коллегам из отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, которые оказывали неоценимую поддержку на всех этапах данной работы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155–170. doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [cited March 22, 2023]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Martha JW, Wibowo A, Pranata R. Hypocalcemia is associated with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2021;15(1):337–342. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.01.003>
4. Liu J, Han P, Wu J, et al. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(9):1224–1228. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.05.029>
5. Yang C, Ma X, Wu J, et al. Low serum calcium and phosphorus and their clinical performance in detecting COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021;93(3):1639–1651. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26515>
6. Trapani V, Rosanoff A, Baniasadi S, et al. The relevance of magnesium homeostasis in COVID-19. *Eur J Nutr.* 2022;61(2):625–636. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02704-y>
7. Giustina A. Hypovitaminosis D and the endocrine phenotype of COVID-19. *Endocrine.* 2021;72(1):1–11. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02671-8>
8. Hashemipour S, Kiani S, Shahsavari P, et al. Hypocalcemia in hospitalized patients with COVID-19: roles of hypovitaminosis D and functional hypoparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 2022;40(4):663–669. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-022-01330-w>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

9. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 от 08.04.20. [Vremennyye metodicheskie rekomendacii Ministerstva zdorooxraneniya Rossijskoj Federacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 5, 08.04.20. (In Russ.)]. Доступно по: [https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/049/949/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%B%D0%B5%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%AO\\_COVID-19\\_%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F\\_5.pdf](https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/049/949/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%B%D0%B5%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%AO_COVID-19_%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F_5.pdf). Ссылка активна на 30.04.2023.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24. — №51. — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care (10-th edition). *Diabetes Mellitus*. 2021;24(51):1-235. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
11. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // Проблемы Эндокринологии. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 94-124. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>
12. Zhou Y, Frey TK, Yang JJ. Viral calciomics: Interplays between Ca<sup>2+</sup> and virus. *Cell Calcium*. 2009;46(1):1-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2009.05.005>
13. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., и др. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны // Проблемы Эндокринологии. — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 84-92. [Avdeeva VA, Suplotova LA, Pigarova EA, et al. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):84-92. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12736>
14. Di Filippo L, Allora A, Locatelli M, et al. Hypocalcemia in COVID-19 is associated with low vitamin D levels and impaired compensatory PTH response. *Endocrine*. 2021;74(2):219-225. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02882-z>
15. Canaff L, Zhou X, Hendy GN. The proinflammatory cytokine, interleukin-6, up-regulates calcium-sensing receptor gene transcription via Stat1/3 and Sp1/3. *J Biol Chem*. 2008;283(20):13586-13600. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M708087200>
16. Vetter T, Lohse MJ. Magnesium and the parathyroid. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(4):403-410. doi: <https://doi.org/10.1097/00041552-200207000-00006>
17. Fakhrolmobarashi M, Vakhshoori M, Heidarpour M, et al. Hypophosphatemia in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), complications, and considerations: A systematic review. *Biomed Res Int*. 2022;2022:1-11. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/1468786>
18. Hashemipour S, Kiani S, Shahsavari P, et al. Contributing factors for calcium changes during hospitalization in COVID-19: A longitudinal study. *Int J Endocrinol Metab*. 2022;20(2). doi: <https://doi.org/10.5812/ijem-122378>
19. Minasi A, Andreadi A, Maiorino A, et al. Hypocalcemia is associated with adverse outcomes in patients hospitalized with COVID-19. *Endocrine*. 2022;79(3):577-586. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03239-w>
20. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-e31. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)

Рукопись получена: 30.04.2023. Одобрена к публикации: 12.16.2023. Опубликовано online: 30.08.2023.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Маганева Ирина Сергеевна** [Irina S. Maganeva, MD]; 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ul'yanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0067-3622>; SPIN-код: 2575-3091; e-mail: maganeva.ira@yandex.ru

**Бондаренко Аксения Сергеевна** [A Xenia S. Bondarenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0513-498X>; e-mail: axenia.bondarenko@gmail.com

**Милиутин Анастасия Павловна** [Anastasiia P. Miliutina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>; SPIN-код: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com

**Елфимова Алина Ринатовна** [Alina R. Elfimova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; SPIN-код: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.ru

**Бибик Екатерина Евгеньевна** [Ekaterina E. Bibik, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>; SPIN-код: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru

**Никанкина Лариса Вячеславовна** [Larisa V. Nikankina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-3825>; SPIN-код: 2794-0008; e-mail: Nikankina.Larisa@endocrincentr.ru

**Тарбаева Наталья Викторовна** [Natalia V. Tarbaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-9454>; SPIN-код: 5808-8065; e-mail: ntarbaeva@inbox.ru

**Еремкина Анна Константиновна** [Anna K. Eremkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; SPIN-код: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

**Мокрышева Наталья Георгиевна** [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

## ЦИТИРОВАТЬ:

Маганева И.С., Бондаренко А.С., Милиутин А.П., Елфимова А.Р., Бибик Е.Е., Никанкина Л.В., Тарбаева Н.В., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Динамика показателей минерального обмена у госпитализированных пациентов с COVID-19, влияние этиотропной и патогенетической терапии // Проблемы эндокринологии. — 2023. — Т. 69. — №4. — С. 77-86. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13304>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Maganeva IS, Bondarenko AS, Miliutina AP, Elfimova AR, Bibik EE, Nikankina LV, Tarbaeva NV, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Dynamics the parameters of mineral metabolism in hospitalized patients with COVID-19, the impact of etiotropic and pathogenetic therapy. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(4):77-86. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13304>