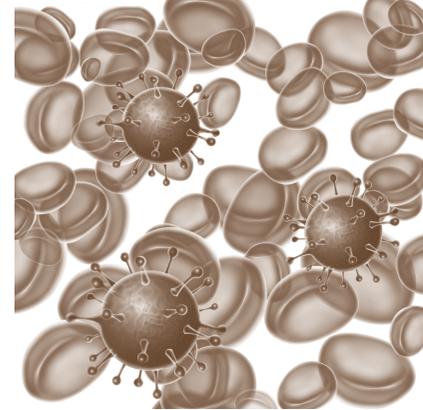


Вариабельность временных трендов гликемии и исходы COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями



Соловейчик Е.Ю.,
Валишин Д.А.,
Давыдович М.Г.,
Мионов П.И.,
Шакиров А.Р.,
Лутфарахманов И.И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, г. Уфа, Российская Федерация

Неблагоприятные исходы часто отмечаются среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с COVID-19-ассоциированной пневмонией и коморбидными заболеваниями. Их важными предикторами являются статус сахарного диабета и повышенный уровень глюкозы крови на момент госпитализации.

Цель исследования – оценка влияния временных трендов гликемии на исходы COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями.

Материал и методы. Проспективное клиническое исследование было проведено в ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая инфекционная больница» и ГБУЗ РБ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» (Уфа) среди взрослых пациентов с мая 2020 г. по май 2021 г. Суточные значения и временные тренды гликемии определяли на момент госпитализации и ежедневно в течение первых 5 сут лечения. Независимые факторы риска оценивали с помощью регрессионных моделей пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. В исследование были включены 100 пациентов. Медиана возраста пациентов была 61 (53–76) год, 51% составляли мужчины. На момент госпитализации соотношение сатурации крови к фракции вдыхаемого кислорода (SpO_2/FiO_2) составляло 164 (108–203) мм рт.ст., все пациенты получили неинвазивную и искусственную вентиляцию легких. Летальность составила 56%. Показано увеличение риска смерти больных COVID-19-ассоциированной пневмонией в зависимости от временных трендов гликемии и суточных значений уровня глюкозы: отношение рисков 2,76 (95% доверительный интервал 1,13–6,44) против 2,70 (0,20–3,98) соответственно.

Заключение. Вариабельность гликемии в течение первых дней госпитализации увеличивает риск летального исхода от COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Соловейчик Е.Ю., Валишин Д.А., Давыдович М.Г., Лутфарахманов И.И.; сбор, анализ и статистическая обработка данных – Соловейчик Е.Ю., Шакиров А.Р.; написание текста – Давыдович М.Г., Лутфарахманов И.И.; резюме – Мионов П.И.

Для цитирования: Соловейчик Е.Ю., Валишин Д.А., Давыдович М.Г., Мионов П.И., Шакиров А.Р., Лутфарахманов И.И. Вариабельность временных трендов гликемии и исходы COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 39–47. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-3-39-47>

Статья поступила в редакцию 24.01.2023. Принята в печать 23.06.2023.

Ключевые слова:

COVID-19;
пневмония;
коморбидные
заболевания;
гликемия

Variability of time trends of glycemia and outcomes of COVID-19 associated pneumonia in patients with comorbid diseases

Soloveychik E.Yu., Valishin D.A.,
Davydovich M.G., Mironov P.I.,
Shakirov A.R., Lutfarakhmanov I.I.

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian
Federation, 450008, Ufa, Russian Federation

Unfavorable outcomes are often noted among intensive care units (ICU) patients with COVID-19 associated pneumonia and comorbid diseases. Diabetes status and elevated admission blood glucose levels are their important predictors.

Aim. To evaluate the influence of time trends of glycemia on the outcomes of COVID-19 associated pneumonia in patients with comorbid diseases.

Material and methods. A prospective clinical study was conducted in the Republican Clinical Infectious Hospital and the Clinical Emergency Hospital (Ufa, Russian Federation) among adult patients from May 2020 to May 2021. Daily values and time trends of glycemia assessed at the admission and during the first 5 days of treatment. Independent risk factors evaluated using regression models of proportional Cox risks.

Results. A hundred patients were enrolled. The median age of patients was 61 (53–76) years, 51% were men. At the admission, the ratio of blood saturation to the fraction of inspired oxygen (SpO_2/FiO_2) was 164 (108–203) mm Hg; all patients received noninvasive and invasive lung ventilation. The mortality was 56%. An increase of the risk of death in patients with COVID-19 associated pneumonia depending on the time trends of glycemia and daily glucose levels with a risk ratio (HR) of 2.76, 95% confidence interval (CI) of 1.13–6.44 versus HR=2.70, CI 0.20–3.98; respectively, has been shown.

Conclusion. Glycemia variability during the first days of admission is associated with a significant increase in the risk of death from COVID-19 associated pneumonia in patients with comorbid diseases.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. The concept and design of the study – Soloveychik E.Yu., Valishin D.A., Davydovich M.G., Lutfarakhmanov I.I.; data collection, data analysis and statistical processing – Soloveychik E.Yu., Shakirov A.R.; writing the text – Davydovich M.G., Lutfarakhmanov I.I.; review – P.I. Mironov.

For citation: Soloveychik E.Yu., Valishin D.A., Davydovich M.G., Mironov P.I., Shakirov A.R., Lutfarakhmanov I.I. Variability of time trends of glycemia and outcomes of COVID-19 associated pneumonia in patients with comorbid diseases. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 39–47. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-3-39-47> (in Russian)

Received 24.01.2023. **Accepted** 23.06.2023.

Гипергликемия – важный фактор риска развития тяжелого течения COVID-19, хотя механизмы взаимосвязи тяжести течения болезни с изменениями гликемических параметров остаются неясными [1]. В метаанализе 3 исследований уровня глюкозы в крови и гликированного гемоглобина (HbA1c) установлено, что тяжелое течение заболевания было связано с повышением уровня глюкозы в крови, а уровни HbA1c были выше у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в сравнении с легким течением, однако эта разница не была значимой [2].

В качестве индикаторов метаболизма глюкозы используют 2 показателя: концентрацию глюкозы в плазме крови натощак (ГКН) после минимального периода голодания 8 ч и концентрацию глюкозы в плазме крови через 1–2 ч после приема пищи или болюса глюкозы (постприандальная гликемия, ППГ). Нормальный уровень ГКН имеет диапазон от 4,4 до 6,1 ммоль/л, а значения ППГ должны быть <7,8 ммоль/л. Гипергликемию диагностируют при значениях ГКН >7 ммоль/л или ППГ >11 ммоль/л. Установление таких уровней показателей достаточно для диагностики хронической гипергликемии, однако нормальный или умеренно

повышенный уровень глюкозы в плазме крови (ГКН в диапазоне 6,1–7 ммоль/л или ППГ в диапазоне 7,8–11 ммоль/л) указывает на нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), что характеризует возможные более частые колебания гликемии, чем обычно [3].

У пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) отмечается высокий риск проявления гипергликемии независимо от наличия сахарного диабета (СД) в анамнезе – из-за стресса, вызванного заболеванием и госпитализацией («стрессовая» гипергликемия) [4, 5], из-за энтерального или парентерального питания, которое может быть богато глюкозой [6]. Некоторые лекарства, используемые для лечения тяжелой вирусной инфекции, такие как катехоламиновые вазопрессоры, иммунодепрессанты и глюкокортикоиды, тоже предрасполагают к развитию гипергликемии [7]. Предыдущие исследования показали, что гипергликемия на момент госпитализации пациентов с COVID-19 [8–10] и колебания гликемии в первые дни госпитализации [11] были дополнительным фактором риска смерти независимо от наличия СД. Имеющиеся данные показывают, что различные группы пациентов, которые подвер-

Keywords:
COVID-19;
pneumonia;
comorbid diseases;
glycemia

жены риску развития тяжелого течения COVID-19, имели некоторый уровень гипергликемии, нарушения уровня ГКН или НТГ. Предполагается, что снижение метаболической способности глюкозы или индуцированное повышение уровня гликемии может быть предпосылкой и фактором риска осложнений и смерти от COVID-19. Во время предыдущих вспышек SARS-CoV-1 и MERS также были получены данные о роли глюкозы в органных повреждениях, которые, как и предварительные отчеты о патогенезе COVID-19, подтверждают эту гипотезу. Даже незначительное повышение уровня ГКН 5,8–7,9 ммоль/л у пациентов во время вспышки атипичной пневмонии 2003 г. было связано с увеличением заболеваемости и смертности [12]. Результаты многочисленных исследований показали, что повышенный уровень ГКН связан с неблагоприятным прогнозом и повышенным риском смерти от COVID-19, тогда как хорошо контролируемая гликемия связана с лучшим исходом [10, 13–15]. Важно, что не только СД или гипергликемия, но и конкретно повышенный уровень ГКН были связаны с более высоким риском неблагоприятных исходов и летальности [14], т.е. можно предположить, что даже умеренное увеличение уровня ГКН является прогностическим показателем.

Колебания уровней гликемии были проанализированы при COVID-19 в ретроспективном исследовании. Анализ результатов показал, что у пациентов с СД контролируемый уровень гликемии в пределах 3,9–10,0 ммоль/л на момент госпитализации был связан с заметно более низкой летальностью в сравнении с пациентами с плохо контролируемой гликемией при ее уровне >10 ммоль/л [16]. С помощью методики непрерывного мониторинга уровня гликемии были отмечены высокий коэффициент ее вариабельности и повышенный риск развития неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19 и СД при значениях гликемии >8,9 и <3,9 ммоль/л [17]. В нескольких исследованиях была проведена оценка вариабельности гликемии как возможного основного фактора риска тяжелого течения COVID-19, независимо от наличия СД.

Известно, что пациенты с COVID-19-ассоциированной пневмонией требуют длительной респираторной поддержки. В связи с этим в недавно опубликованных исследованиях было предложено в качестве факторов риска наравне с суточными значениями использовать временные тренды гликемии (ВТГ) для более точной оценки прогноза неблагоприятного исхода [18]. Высокий индивидуальный коэффициент вариабельности уровня гликемии был важным прогностическим маркером прогрессирования COVID-19 и летальности, независимо от демографических данных, ранее существовавшего СД или исходного уровня гликемии, а также сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии [19]. Вариабельность уровня гликемии в первые 48 ч после поступления в ОРИТ была значительно выше у тех, кто не выжил [20]. Анализ возможной взаимосвязи вариабельности уровня гликемии с летальным исходом у пациентов с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) на фоне COVID-19 показал, что величина ВТГ даже после корректировки на факторы, влияющие на уровень гликемии, является значимым фактором развития неблагоприятного исхода [18].

Цель исследования – оценка влияния ВТГ на исходы COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями.

Материал и методы

В ГБУЗ РКИБ и ГБУЗ РБ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» (Уфа) с мая 2020 г. по май 2021 г. проведено проспективное клиническое исследование, в которое были включены пациенты с COVID-19-ассоциированной пневмонией и коморбидными заболеваниями. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, протокол № 10 от 15.12.2021.

Критерии включения в исследование:

- пациенты в возрасте от 18 до 75 лет, госпитализированные с пневмонией, ассоциированной с COVID-19 [случай подозрительный и/или подтвержденный положительным тестом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с материалом мазка из носа и глотки либо аспирата из нижних дыхательных путей];
- острая дыхательная недостаточность [сатурация крови кислородом (SpO_2) <90% при комнатном воздухе или <95% при вдыхании 2 л кислорода через назальные канюли].

Критерий невключения – рефрактерный септический шок, определяемый как потребность в дозе норадреналина или эквивалента >0,1 мкг/кг в минуту или использование ≥ 2 вазопрессоров.

Демографические данные пациентов [возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), коморбидные заболевания и индекс коморбидности Charlson [21], дата начала заболевания] были учтены на момент госпитализации. Клинические данные пациентов [параметры респираторной поддержки; параметры дыхания: фракция вдыхаемого кислорода (FiO_2), соотношение SpO_2/FiO_2 ; лекарственные препараты: противовирусные и иммуномодулирующие, антибиотики, глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон), вазопрессоры (норадреналин, адреналин, допамин), сахароснижающие препараты (бигуаниды, ингибиторы α -глюкозидазы, глиниды и др.)] вносили ежедневно в течение первых 5 сут лечения в медицинскую информационную систему ПроМед.

Уровни глюкозы в плазме крови измеряли на момент госпитализации, далее регистрировали с помощью стандартного утреннего биохимического анализа крови натощак и 3 раза в день в течение первых 5 сут госпитализации. Фиксировали максимальное и среднее значение уровня гликемии (среднее арифметическое всех зарегистрированных значений) для каждого пациента. ВТГ рассчитывали как разность суточной гликемии (определенной утром текущего дня и утром следующего дня). Итоговый ВТГ для каждого пациента рассчитывали как медиану значений за каждый день наблюдения. Пациенты были разделены на группы: ВТГ $\geq 2,0$ и <2,0 ммоль/л. Пороговое значение ВТГ было определено эмпирически и на основании анализа результатов ранее опубликованных исследований [22–24]. Впервые выявленный СД был определен при уровне ГКН ≥ 7 ммоль/л, или ППГ $\geq 11,1$ ммоль/л, или $HbA1c \geq 6,5\%$

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов

Показатель	Группы пациентов		p
	ВТГ <2 ммоль/л	ВТГ ≥2 ммоль/л	
Количество пациентов, абс.	58	42	–
Возраст, годы	62,2 (50,3–73,2)	68,7 (57,2–81,3)	0,001
Мужской пол, n (%)	28 (48,3)	23 (54,8)	>0,05
ИМТ, кг/м ²	27,0 (25,1–30,7)	30,4 (26,0–34,0)	0,010
Длительность заболевания, сут	8,0 (6,5–9,5)	7,0 (5,0–10,0)	>0,05
Индекс Charlson, баллы	2,5 (1,0–4,7)	4,3 (2,1–5,5)	0,001
Индекс Charlson >3 баллов, n (%)	14 (24,1)	18 (42,9)	0,048
<i>Коморбидные заболевания, n (%)</i>			
Артериальная гипертензия	27 (46,5)	35 (83,3)	0,001
Заболевания сердца	17 (29,3)	21 (50,0)	0,036
Сердечная аритмия	6 (10,3)	8 (19,0)	>0,05
Заболевания легких	10 (17,2)	6 (14,3)	>0,05
Заболевания почек	2 (3,4)	4 (9,5)	>0,05
Заболевания печени	4 (6,9)	4 (9,5)	>0,05
Злокачественные новообразования	3 (5,2)	2 (4,8)	>0,05
<i>Нутритивный статус, n (%)</i>			
Нормальная масса тела	14 (24,1)	4 (9,5)	>0,05
Избыточная масса тела	29 (50,0)	13 (31,0)	>0,05
Ожирение	15 (25,9)	25 (59,5)	0,001
<i>Статус сахарного диабета, n (%)</i>			
Подтвержден	7 (12,1)	15 (35,7)	0,005
Впервые выявлен	10 (17,2)	7 (16,7)	>0,05

Примечание. ВТГ – временные тренды гликемии; ИМТ – индекс массы тела.

у пациентов без СД в анамнезе. Регистрировали случаи гипогликемии при уровне глюкозы в крови <3,9 ммоль/л и гипергликемии – >10,0 ммоль/л.

На основании временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [25] и предыдущего опыта [26–28] всем пациентам с гипергликемией проводили коррекцию до целевого уровня с использованием протокола скользящей шкалы инсулина, принятого для пациентов с СД. Он заключается во внутривенном введении инсулина короткого действия каждые 30 мин на основании показателей уровня глюкозы в плазме крови. При уровне <8,3 ммоль/л – 0 ЕД; 8,3–11,1 ммоль/л – 2 ЕД; 11,2–13,9 ммоль/л – 4 ЕД; 13,9–16,7 ммоль/л – 6 ЕД; 16,7–19,4 ммоль/л – ЕД; >19,5 ммоль/л – 10 ЕД соответственно. Эпизоды гипогликемии, как только они были обнаружены, немедленно купировали, чтобы обеспечить повышение уровня глюкозы в крови до безопасного уровня и устранения любого потенциального вреда. Экстренное вмешательство включало внутривенное вливание 100–200 мл 5% раствора глюкозы в течение 1–3 мин и повторное измерение уровня глюкозы в плазме крови через 15 мин для достижения целевого уровня гликемии ≥5,6 ммоль/л. То же самое вмешательство повторяли в случае, если безопасный уровень гликемии не был достигнут.

Первичными конечными точками для анализа были госпитальная смерть, определяемая как смерть до выписки из больницы, и длительность госпитализации в ОРИТ. В качестве вторичного результата оценивали долю пациентов, у которых целевая гликемия составляла от 7,8 до 10,0 ммоль/л, и долю пациентов, у которых было по крайней мере одно гипогликемическое состояние.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного пакета MedCalc (v 11.3.1.0, Бельгия) в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и 25–75% межквартильного интервала, категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и относительных показателей. Сравнение результатов между группами пациентов для непараметрических переменных проводили с помощью U-теста Манна–Уитни и χ^2 -критерия Пирсона или точного теста Фишера – для соответствующих категориальных переменных. Моделирование влияния суточных измерений и временных трендов гликемии на выживаемость пациентов проводили с помощью регрессионных моделей пропорциональных рисков Кокса. Каждая модель включала один из параметров в качестве зависимой переменной, а клинический исход пациента считался независимой переменной. Различия считали статистически значимыми при значении $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 107 взрослых пациентов, госпитализированных с лабораторно подтвержденным COVID-19 (ПЦР-тест) и/или с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован» (код по МКБ-10 U07.1). Из исследования исключены пациенты, которые были переведены в другую больницу ($n=4$) или умерли ($n=3$) в первые 24 ч госпитализации. В окончательный анализ были включены 100 пациентов. Проведено 1550 измерений уровня глюкозы, в большинстве случаев (67%) материалом для исследования была капиллярная кровь, в 33% взяты образцы венозной крови.

Таблица 2. Клинико-лабораторные характеристики и исходы у пациентов в группах наблюдения

Показатель	Группы пациентов		p
	с ВТГ <2 ммоль/л	с ВТГ ≥2 ммоль/л	
<i>Данные лабораторных исследований</i>			
САД, мм рт.ст.	82,8 (68,3–100,5)	87,8 (62,8–101,0)	>0,05
ЧСС в минуту	89,1 (77,2–103,2)	93,4 (80,2–107,4)	>0,05
ЧДД в минуту	26,2 (24,0–35,5)	28,0 (25,5–36,0)	>0,05
Температура тела, °С	37,5 (36,8–38,2)	37,2 (36,5–37,8)	>0,05
SpO ₂ /FiO ₂ , %	178,5 (114,2–225,5)	143,2 (98,7–171,4)	0,009
Лейкоциты >9,5×10 ³ /мкл, n (%)	4 (6,9)	5 (11,9)	>0,05
Лимфоциты <1,1×10 ³ /мкл, n (%)	17 (29,3)	21 (50,0)	0,036
Нейтрофилы >6,3×10 ³ /мкл, n (%)	6 (10,3)	7 (16,7)	>0,05
Индекс нейтрофилы/ лимфоциты	8,0 (4,3–18,0)	11,3 (6,7–18,3)	0,014
СРБ, мг/л	132 (91–214)	170 (91–275)	0,024
Ферритин, нг/мл	792 (476–1404)	1061 (641–1699)	0,011
D-димер, нг/мл	1142 (641–2969)	2214 (1160–3525)	0,010
Лактат, ммоль/л	1,2 (0,9–1,5)	1,6 (1,2–2,1)	0,001
Креатинин, мкмоль/л	163 (153–185)	190 (169–241)	0,040
<i>Характер гликемии у пациентов</i>			
Уровень глюкозы исходный, ммоль/л	6,4 (5,3–8,3)	8,5 (6,8–14,3)	0,070
Нормогликемия, n (%)	42 (72,4)	8 (19,1)	0,001
>10 ммоль/л, n (%)	6 (10,3)	12 (28,6)	0,019
Пиковые значения глюкозы, ммоль/л	12,0 (10,3–13,6)	12,4 (10,5–15,2)	>0,05
>10 ммоль/л, n (%)	17 (29,3)	18 (42,9)	>0,05
Средние значения глюкозы, ммоль/л	7,7 (6,7–9,1)	9,2 (7,2–10,4)	>0,05
>10 ммоль/л, n (%)	19 (32,8)	15 (35,7)	>0,05
<i>Лекарственная терапия, n (%)</i>			
Противовирусные препараты	43 (74,1)	33 (78,6)	>0,05
Антибиотики	48 (82,8)	40 (95,2)	>0,05
Тоцилизумаб	13 (22,4)	13 (30,9)	>0,05
Вазопрессоры	16 (27,6)	18 (42,9)	>0,05
Глюкокортикоиды	54 (93,1)	41 (97,6)	>0,05
Сахароснижающие препараты	11 (18,9)	14 (33,3)	0,102
<i>Клинические данные и исходы</i>			
Респираторная поддержка, n (%)	29 (50,0)	36 (85,7)	0,001
Случаи гипогликемии, n (%)	3 (5,2)	5 (11,9)	0,275
Длительность лечения в ОРИТ, сут	12,2 (6,3–16,5)	16,7 (8,2–18,9)	0,029
Летальность, n (%)	27 (46,5)	29 (69,0)	0,026

Примечание. ВТГ – временные тренды гликемии; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; САД – среднее артериальное давление; СРБ – С-реактивный белок; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; SpO₂ – сатурация крови кислородом.

Демографические характеристики пациентов на момент госпитализации представлены в табл. 1. Медианы возраста и ИМТ обследованных пациентов составляли 60,9 (53,2–76,6) года в диапазоне от 35 до 89 лет и 29,7 (27,0–33,9) кг/м² в диапазоне от 24 до 35 кг/м² соответственно. Между группами пациентов были статистически значимые различия по возрасту и ИМТ: пациенты группы ВТГ <2 ммоль/л были моложе и имели меньший ИМТ в сравнении с пациентами группы ВТГ ≥2 ммоль/л. По крайней мере одно сопутствующее заболевание было зарегистрировано у всех пациентов; артериальная гипертензия была наиболее распространенным сопутствующим заболеванием (62%), за ней следовали заболевания сердца (38%) и легких (16%). СД 2-го типа в анамнезе был у 22% пациентов, еще у 17% пациентов заболевание вновь диагностировано.

Клинико-лабораторные характеристики пациентов на момент госпитализации и в процессе лечения, клинические

события и исходы представлены в табл. 2. В течение периода наблюдения медианы основных жизненно важных показателей не дали статистически значимых различий между группами пациентов.

Несмотря на одинаковый характер лечения COVID-19-ассоциированной пневмонии, у пациентов группы с ВТГ ≥2 ммоль/л были более высокие статистически значимые уровни сывороточных маркеров воспаления, нарушений метаболизма и органной дисфункции, более высокая частота лимфопении и высокий индекс соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови по сравнению с пациентами группы ВТГ <2 ммоль/л.

На момент госпитализации нормогликемию имела только половина общего числа пациентов, еще у 18% пациентов наблюдали гипергликемию со значениями в диапазоне от 10,2 до 22,4 ммоль/л. У 4 пациентов были положительные результаты на мочевые кетоны и симптомы кетоацидоза.

Таблица 3. Гликемические характеристики пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией

Показатель	Группы пациентов		p
	ВТГ <2 ммоль/л	ВТГ ≥2 ммоль/л	
Уровень глюкозы исходный, ммоль/л	6,4 (5,3–8,3)	8,5 (6,8–14,3)	0,070
Нормогликемия, n (%)	42 (72,4)	8 (19,1)	0,001
>10 ммоль/л, n (%)	6 (10,3)	12 (28,6)	0,019
Гликемия <3,9 ммоль/л, n (%)	3 (5,2)	5 (11,9)	>0,05
Уровень глюкозы пиковый, ммоль/л	12,0 (10,3–13,6)	12,4 (10,5–15,2)	>0,05
>10 ммоль/л, n (%)	17 (29,3)	18 (42,9)	>0,05
Уровень глюкозы средний, ммоль/л	7,7 (6,7–9,1)	9,2 (7,2–10,4)	>0,05
>10 ммоль/л, n (%)	19 (32,8)	15 (35,7)	>0,05
ВТГ, ммоль/л	1,8 (0,9–2,7)	3,2 (3,3–5,7)	0,001

ВТГ – временные тренды гликемии.

В обеих группах пациентов выявлены различия в показателях гликемии, но частота гипергликемии была статистически значимо выше у пациентов группы ВТГ ≥2 ммоль/л. Максимальная и средняя гликемия за первые 5 сут лечения была сопоставима между 2 группами пациентов.

Соотношение сатурации крови к фракции вдыхаемого кислорода (PaO_2/FiO_2), определенное на момент госпитализации, составляло 163,7 (107,7–202,8) мм рт.ст. со статистически значимой разницей между группами пациентов. Все пациенты нуждались в респираторной поддержке, среди них 66% понадобилась высокопоточная кислородная терапия или неинвазивная вентиляция легких, остальным проводили искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), при этом статистически значимо чаще в группе пациентов с ВТГ ≥2 ммоль/л, чем с ВТГ <2 ммоль/л. За время наблюдения было зарегистрировано 8% случаев гипогликемии. Медиана длительности лечения в ОРИТ составила для умерших пациентов 8 (4–14) дней в диапазоне от 2 до 73 дней; для выживших – 14 (7–24) дней. Длительность лечения в ОРИТ и госпитальная летальность были статистически значимо выше в группе пациентов с ВТГ ≥2 ммоль/л, чем с ВТГ <2 ммоль/л.

Гликемические характеристики пациентов представлены в табл. 3. На момент госпитализации половина пациентов имела нормогликемию, статистически значимо чаще в группе ВТГ <2 ммоль/л по сравнению с группой ВТГ ≥2 ммоль/л, тогда как у остальных пациентов наблюдалась гипергликемия со значениями в диапазоне от 8,2 до 22,4 ммоль/л. Результаты лабораторных исследований уровня гликемии и ВТГ в течение первых 5 сут лечения в общей популяции, а также при сравнении между группами пациентов показали отсутствие различий в показателях глюкозы плазмы крови на момент госпитализации, но частота гипергликемии >10 ммоль/л была статистически

значимо выше у пациентов группы ВТГ ≥2 ммоль/л по сравнению с группой ВТГ <2 ммоль/л. Медианы максимальной гликемии и средних значений уровня гликемии за первые 5 сут лечения были сопоставимы между двумя группами пациентов.

В однофакторную модель логистической регрессии были включены 86 пациентов с полным набором данных. Суточные и динамические значения гликемии на протяжении первых 5 дней лечения и их связь с выживаемостью пациентов представлены в табл. 4. Пациенты с большей величиной колебаний ВТГ имели статистически значимо более высокий риск смерти. Величина ВТГ >2 ммоль/л была статистически значимо связана с увеличенным риском смерти.

Данные о прогностической роли гипергликемии для течения пневмонии, связанной с COVID-19, неоднозначны из-за неоднородности клинических характеристик исследуемых групп, различной степени тяжести течения заболевания и способов измерения уровня гликемии. В ретроспективном исследовании случаев COVID-19 без наличия предварительного диагноза СД у больного уровень ГКН >7,0 ммоль/л был независимым предиктором развития летального исхода, но отсутствовали данные о доле поступивших в ОРИТ пациентов с тяжелым течением заболевания и о стандартном протоколе внутривенного введения глюкозы [29]. Связь между гипергликемией и повышенным риском смерти была подтверждена в дальнейших исследованиях, проведенных при нетяжелом течении COVID-19 [30] и у людей, не страдающих СД [31], но доказательства в целом неоднозначны. Уровень гликемии был связан с возникновением ОРДС, но не со смертью от COVID-19 [32].

В данном исследовании описаны суточные значения и ВТГ пациентов в динамике – на момент госпитализации и в первые 5 сут лечения, их взаимосвязь с клиническими проявлениями, схемой лечения, лабораторными показателями и исходами у 100 пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 и острой дыхательной недостаточностью, развившейся на фоне пневмонии, ассоциированной с COVID-19. У всех пациентов, включенных в исследование, была тяжелая степень течения COVID-19, о чем свидетельствовали в том числе высокая доля нуждавшихся в респираторной поддержке в виде ИВЛ (34%) и назначение вазоактивных препаратов (34% пациентов). Все пациенты имели по крайней мере 1 сопутствующее заболевание, что выше, чем у больных в ранее опублико-

Таблица 4. Величины относительного риска исходов COVID-19 при разном уровне гликемии

Характеристика гликемии	ОР (95% ДИ)	p
Исходная >10 ммоль/л	1,35 (0,99–2,01)	>0,05
Пиковая >10 ммоль/л	2,20 (0,70–2,68)	>0,05
Средняя >10 ммоль/л	2,70 (0,20–3,98)	>0,05
ВТГ >2,0 ммоль/л	2,76 (1,13–6,44)	0,035

Примечание. ВТГ – временные тренды гликемии; ОР (95% ДИ) – отношение рисков и 95% доверительный интервал.

ванных результатах исследований [33]. Как и в предыдущих публикациях [34, 35], отмечена высокая распространенность СД среди госпитализированных пациентов с пневмонией на фоне COVID-19. Результаты исследования подтверждают, что летальность пациентов с тяжелой степенью течения COVID-19, осложненного пневмонией, особенно высока при сопутствующем СД; впервые выявленный СД также был независимым фактором риска смерти. Тем не менее 35% пациентов с СД и/или гипергликемией не получали гипогликемических препаратов на момент госпитализации.

В данном исследовании показатели гликемии на момент госпитализации, ее максимальные и средние значения были исследованы на протяжении первых 5 сут лечения у пациентов с пневмонией, развившейся на фоне COVID-19. Взаимосвязь максимального и среднего уровня гликемии с исходным значением была значимой при обнаружении гипергликемии в первые 5 сут госпитализации и развитии неблагоприятного исхода у пациента в дальнейшем, как это ранее было показано в популяциях COVID-19 больных [36, 37] и среди пациентов отделений интенсивной терапии, госпитализированных до пандемии [38].

Также оценивали вариабельность уровня ВТГ, которая сама по себе зависит от гипергликемии, резистентности к инсулину, тяжести течения заболевания, а также от проводимого лечения, поэтому считается модифицируемым фактором. В результате проведенного анализа установлено, что уровень ВТГ $>2,0$ ммоль/л был выше у умерших пациентов по сравнению с выжившими. Также уровень ВТГ $>2,0$ ммоль/л был ассоциирован с более тяжелым течением COVID-19-ассоциированной пневмонии, что выразилось в более высокой потребности в респираторной поддержке и более длительном лечении в ОРИТ.

Это подчеркивает прогностическую роль контроля уровня гликемии у тяжелобольных пациентов. В сравнении с уровнем гликемии на момент госпитализации параметры максимальной, средней гликемии и величины ВТГ были более тесно связаны с увеличением длительности госпитализации выживших пациентов и повышенным риском развития смерти. Этот факт дает веские основания для тщательного мониторинга уровня гликемии во время лечения COVID-19. Повышенный уровень ГКН становится важным показателем

смертности и заболеваемости и должен систематически определяться, потому что получение одного нормального значения ГКН недостаточно для исключения острой гипергликемии или НТГ, поэтому следует проводить регулярные измерения ППГ.

Проведенное исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, данные о ранее существовавших сопутствующих заболеваниях были извлечены из медицинской информационной системы, следовательно, тяжесть их течения не была корректно оценена. Во-вторых, взятые в анализ показатели представляли собой ежедневные последние доступные данные, а не среднее или худшее значение за предыдущие сутки. Непрерывный мониторинг уровня гликемии в режиме реального времени «у постели пациента» обеспечивает более точные параметры колебаний гликемии, чем показатели ГКН, взятые из ежедневного биохимического анализа крови. Однако в повседневной клинической практике работы ОРИТ оценку гликемии проводили с помощью анализа газов крови, и результаты настоящего исследования убедительно свидетельствуют о клинической роли вариабельности уровня гликемии и его коррекции в ходе лечения пациентов при развитии критических состояний. В-третьих, из-за отсутствия измерения гликированного гемоглобина нельзя исключить, что среди пациентов со «стрессовой» гипергликемией могли быть пациенты с впервые выявленным СД. В-четвертых, нельзя исключить влияние прочих факторов, например дисфункции какого-либо органа или различий в используемых схемах лечения.

Заключение

Таким образом, у пациентов с пневмонией, протекавшей на фоне подтвержденной COVID-19, и сопутствующими заболеваниями нарушения уровня глюкозы на момент госпитализации и в течение первых 5 сут госпитализации связаны с увеличением риска тяжелого течения COVID-19-ассоциированной пневмонии и развития летального исхода, независимо от статуса СД или уровня гликемии. ВТГ обладают большей ценностью в прогнозировании риска развития неблагоприятного исхода заболевания.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Российская Федерация:

Соловейчик Екатерина Юрьевна (Ekaterina Yu. Soloveitchik) – аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО

E-mail: lubimaydo4@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9180-5258>

Валишин Дамир Асхатович (Damir A. Valishin) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО

E-mail: damirval@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1811-9320>

Давыдович Михаил Григорьевич (Mikhail G. Davydovich) – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО

E-mail: davydovich-ufa@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8271-1150>

Миронов Петр Иванович (Petr I. Mironov) – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО

E-mail: mironovpi@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9016-9461>

Шакиров Альберт Робертович (Albert R. Shakirov) – ассистент кафедры гистологии

E-mail: dr_shakirov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6282-1523>

Лутфаррахманов Ильдар Ильдусович (Ildar I. Lutfarakhmanov)* – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО

E-mail: lutfarakhmanov@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5829-5054>

ЛИТЕРАТУРА

- Vargas-Vázquez A., Bello-Chavolla O.Y., Ortiz-Brizuela E. et al. Impact of undiagnosed type 2 diabetes and pre-diabetes on severity and mortality for SARS-CoV-2 infection // *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2021. Vol. 9, N 1. Article ID e002026. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-002026>
- Chen J., Wu C., Wang X. et al. The impact of COVID-19 on blood glucose: a systematic review and meta-analysis // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020. Vol. 11. Article ID 574541. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.574541>
- Bonora E., Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type II diabetes: the epidemiological evidence // *Diabetologia*. 2001. Vol. 44, N 12. P. 2107–2114. DOI: <https://doi.org/10.1007/s001250100020>
- Gunst J., De Bruyn A., Van den Berghe G. Glucose control in the ICU // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2019. Vol. 32, N 2. P. 156–162. DOI: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000706>
- Olariu E., Pooley N., Danel A. et al. A systematic scoping review on the consequences of stress-related hyperglycaemia // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N 4. Article ID e0194952. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194952>
- Gosmanov A.R., Umpierrez G.E. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy // *Curr. Diab. Rep.* 2013. Vol. 13, N 1. P. 155–162. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0335-y>
- Yang J.W., Fan L.C., Miao X.Y. et al. Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Microbiol. Infect.* 2015. Vol. 21, N 10. P. 956–963. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.022>
- Cariou B., Hadjadj S., Wargny M. et al.; CORONADO Investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study // *Diabetologia*. 2020. Vol. 63, N 8. P. 1500–1515. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>
- Wang S., Ma P., Zhang S. et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study // *Diabetologia*. 2020. Vol. 63, N 10. P. 2102–2111. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05209-1>
- Zhang B., Liu S., Zhang L. et al. Admission fasting blood glucose predicts 30-day poor outcome in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia // *Diabetes Obes. Metab.* 2020. Vol. 22, N 10. P. 1955–1957. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14132>
- Chen L., Sun W., Liu Y. et al. Association of early-phase in-hospital glycemic fluctuation with mortality in adult patients with coronavirus disease 2019 // *Diabetes Care*. 2021. Vol. 44, N 4. P. 865–873. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-0780>
- Yang J.K., Feng Y., Yuan M.Y. et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS // *Diabet. Med.* 2006. Vol. 23, N 6. P. 623–628. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x>
- Wang A., Zhao W., Xu Z., Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. Vol. 162. Article ID 108118. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108118>
- Zhang J., Kong W., Xia P. et al. Impaired fasting glucose and diabetes are related to higher risks of complications and mortality among patients with coronavirus disease 2019 // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020. Vol. 11. Article ID 525. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00525>
- Carrasco-Sánchez F.J., López-Carmona M.D., Martínez-Marcos F.J. et al.; SEMI-COVID-19 Network. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry // *Ann. Med.* 2021. Vol. 53, N 1. P. 103–116. DOI: <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1836566>
- Zhu L., She Z.G., Cheng X. et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes // *Cell Metab.* 2020. Vol. 31, N 6. P. 1068–1077. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>
- Shen Y., Fan X., Zhang L. et al. Thresholds of glycemia and the outcomes of COVID-19 complicated with diabetes: a retrospective exploratory study using continuous glucose monitoring // *Diabetes Care*. 2021. Vol. 44, N 4. P. 976–982. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-1448>
- Hartmann B., Verket M., Balfanz P. et al. Glycaemic variability is associated with all-cause mortality in COVID-19 patients with ARDS, a retrospective subcohort study // *Sci. Rep.* 2022. Vol. 12, N 1. Article ID 9862. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13816-8>
- Hoong C.W.S., Yeo X.E., Lin Y. et al. High glycaemic variability is associated with progression of COVID-19 // *Acta Diabetol.* 2021. Vol. 58, N 12. P. 1701–1704. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01779-7>
- Lazzeri C., Bonizzoli M., Batacchi S. et al. The prognostic role of hyperglycemia and glucose variability in COVID-related acute respiratory distress syndrome // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021. Vol. 175. Article ID 108789. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108789>
- Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J. Chronic Dis.* 1987. Vol. 40, N 5. P. 373–383. DOI: [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- Chao W.C., Tseng C.H., Wu C.L. et al. Higher glycemic variability within the first day of ICU admission is associated with increased 30-day mortality in ICU patients with sepsis // *Ann. Intensive Care*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-0635-3>
- Eslami S., Taherzadeh Z., Schultz M.J., Abu-Hanna A. Glucose variability measures and their effect on mortality: a systematic review // *Intensive Care Med.* 2011. Vol. 37, N 4. P. 583–593. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2129-5>
- Mejridt G. Blood glucose amplitude variability in critically ill patients // *Minerva Anesthesiol.* 2015. Vol. 81, N 9. P. 1010–1018.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 3 (03.03.2020) (утв. Министерством здравоохранения РФ). URL: https://www.fmba.gov.ru/upload/medialibrary/69d/Vremennye_MR_COVID_19_03.03.2020_versiya_3_6_6.pdf
- Gunst J., De Bruyn A., Van den Berghe G. Glucose control in the ICU // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2019. Vol. 32, N 2. P. 156–162. DOI: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000706>
- Lazzeri C., Bonizzoli M., Cianchi G. et al. The prognostic role of peak glycemia and glucose variability in trauma: a single-center investigation // *Acta Diabetol.* 2020. Vol. 57, N 8. P. 931–935. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01493-w>
- Olariu E., Pooley N., Danel A. et al. A systematic scoping review on the consequences of stress-related hyperglycaemia // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N 4. Article ID e0194952. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194952>
- Wang S., Ma P., Zhang S. et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study // *Diabetologia*. 2020. Vol. 63, N 10. P. 2102–2111. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05209-1>
- Bode B., Garrett V., Messler J. et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2020. Vol. 14, N 4. P. 813–821. DOI: <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
- Sachdeva S., Desai R., Gupta U. et al. Admission hyperglycemia in non-diabetics predicts mortality and disease severity in COVID-19: a pooled analysis and meta-summary of literature // *SN Compr. Clin. Med.* 2020. Vol. 2, N 11. P. 2161–2166. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00575-8>
- Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern. Med.* 2020. Vol. 180, N 7. P. 934–943. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al.; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, N 18. P. 1708–1720. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

* Автор для корреспонденции.

34. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. et al.; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy // *JAMA*. 2020. Vol. 323, N 16. P. 1574–1581. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>

35. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, N 10 239. P. 1763–1770. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)

36. Norris T., Razieh C., Yates T. et al. Admission blood glucose level and its association with cardiovascular and renal complications in patients hospitalized with

COVID-19 // *Diabetes Care*. 2022. Vol. 45, N 5. P. 1132–1140. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc21-1709>

37. Klonoff D.C., Messler J.C., Umpierrez G.E. et al. Association between achieving inpatient glycemic control and clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a multicenter, retrospective hospital-based analysis // *Diabetes Care*. 2021. Vol. 44, N 2. P. 578–585. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-1857>

38. Sreedharan R., Martini A., Das G. et al. Clinical challenges of glycemic control in the intensive care unit: a narrative review // *World J. Clin. Cases*. 2022. Vol. 10, N 31. P. 11 260–11 272. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i31.11260>

REFERENCES

1. Vargas-Vázquez A., Bello-Chavolla O.Y., Ortiz-Brizuela E., et al. Impact of undiagnosed type 2 diabetes and pre-diabetes on severity and mortality for SARS-CoV-2 infection. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021; 9 (1): e002026. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-002026>

2. Chen J., Wu C., Wang X., et al. The impact of COVID-19 on blood glucose: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 574541. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.574541>

3. Bonora E., Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia*. 2001; 44 (12): 2107–14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s001250100020>

4. Gunst J., De Bruyn A., Van den Berghe G. Glucose control in the ICU. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019; 32 (2): 156–62. DOI: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000706>

5. Olariu E., Pooley N., Danel A., et al. A systematic scoping review on the consequences of stress-related hyperglycaemia. *PLoS One*. 2018; 13 (4): e0194952. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194952>

6. Gosmanov A.R., Umpierrez G.E. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Curr Diab Rep*. 2013; 13 (1): 155–62. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0335-y>

7. Yang J.W., Fan L.C., Miao X.Y., et al. Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21 (10): 956–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.022>

8. Cariou B., Hadjadj S., Wargny M., et al.; CORONADO Investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020; 63 (8): 1500–15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>

9. Wang S., Ma P., Zhang S., et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia*. 2020; 63 (10): 2102–11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05209-1>

10. Zhang B., Liu S., Zhang L., et al. Admission fasting blood glucose predicts 30-day poor outcome in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22 (10): 1955–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14132>

11. Chen L., Sun W., Liu Y., et al. Association of early-phase in-hospital glycemic fluctuation with mortality in adult patients with coronavirus disease 2019. *Diabetes Care*. 2021; 44 (4): 865–73. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-0780>

12. Yang J.K., Feng Y., Yuan M.Y., et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*. 2006; 23 (6): 623–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x>

13. Wang A., Zhao W., Xu Z., Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020; 162: 108118. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108118>

14. Zhang J., Kong W., Xia P., et al. Impaired fasting glucose and diabetes are related to higher risks of complications and mortality among patients with coronavirus disease 2019. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 525. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00525>

15. Carrasco-Sánchez F.J., López-Carmona M.D., Martínez-Marcos F.J., et al.; SEMI-COVID-19 Network. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med*. 2021; 53 (1): 103–16. DOI: <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1836566>

16. Zhu L., She Z.G., Cheng X., et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2020; 31 (6): 1068–77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>

17. Shen Y., Fan X., Zhang L., et al. Thresholds of glycemia and the outcomes of COVID-19 complicated with diabetes: a retrospective exploratory study using continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2021; 44 (4): 976–82. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-1448>

18. Hartmann B., Verket M., Balfanz P., et al. Glycaemic variability is associated with all-cause mortality in COVID-19 patients with ARDS, a retrospective subcohort study. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 9862. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13816-8>

19. Hoog C.W.S., Yeo X.E., Lin Y., et al. High glycaemic variability is associated with progression of COVID-19. *Acta Diabetol*. 2021; 58 (12): 1701–4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01779-7>

20. Lazzeri C., Bonizzoli M., Batacchi S., et al. The prognostic role of hyperglycemia and glucose variability in COVID-related acute respiratory distress syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021; 175: 108789. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108789>

21. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40 (5): 373–83. DOI: [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)

22. Chao W.C., Tseng C.H., Wu C.L., et al. Higher glycemic variability within the first day of ICU admission is associated with increased 30-day mortality in ICU patients with sepsis. *Ann Intensive Care*. 2020; 10 (1): 17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-0635-3>

23. Eslami S., Taherzadeh Z., Schultz M.J., Abu-Hanna A. Glucose variability measures and their effect on mortality: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2011; 37 (4): 583–93. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2129-5>

24. Meyfroidt G. Blood glucose amplitude variability in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol*. 2015; 81 (9): 1010–8.

25. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 3 (03.03.2020) (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation). URL: https://www.fmba.gov.ru/upload/medialibrary/69d/Vremennye_MR_COVID_19_03.03.2020_versiya_3_6_6.pdf (in Russian)

26. Gunst J., De Bruyn A., Van den Berghe G. Glucose control in the ICU. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019; 32 (2): 156–62. DOI: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000706>

27. Lazzeri C., Bonizzoli M., Cianchi G., et al. The prognostic role of peak glycemia and glucose variability in trauma: a single-center investigation. *Acta Diabetol*. 2020; 57 (8): 931–5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01493-w>

28. Olariu E., Pooley N., Danel A., et al. A systematic scoping review on the consequences of stress-related hyperglycaemia. *PLoS One*. 2018; 13 (4): e0194952. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194952>

29. Wang S., Ma P., Zhang S., et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia*. 2020; 63 (10): 2102–11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05209-1>

30. Bode B., Garrett V., Messler J., et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020; 14 (4): 813–21. DOI: <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>

31. Sachdeva S., Desai R., Gupta U., et al. Admission hyperglycemia in non-diabetics predicts mortality and disease severity in COVID-19: a pooled analysis and meta-summary of literature. *SN Compr Clin Med*. 2020; 2 (11): 2161–6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00575-8>

32. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; 180 (7): 934–43. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>

33. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al.; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382 (18): 1708–20. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

34. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al.; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020; 323 (16): 1574–81. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>

35. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D., et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10 239): 1763–70. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)

36. Norris T., Razieh C., Yates T., et al. Admission blood glucose level and its association with cardiovascular and renal complications in patients hospitalized with COVID-19. *Diabetes Care*. 2022; 45 (5): 1132–40. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc21-1709>

37. Klonoff D.C., Messler J.C., Umpierrez G.E., et al. Association between achieving inpatient glycemic control and clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a multicenter, retrospective hospital-based analysis. *Diabetes Care*. 2021; 44 (2): 578–85. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-1857>

38. Sreedharan R., Martini A., Das G., et al. Clinical challenges of glycemic control in the intensive care unit: a narrative review. *World J Clin Cases*. 2022; 10 (31): 11 260–72. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i31.11260>