

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СОЛОВЕЙЧИК ЕКАТЕРИНА ЮРЬЕВНА

**ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С
КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ,
ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент
Лутфарахманов И.И.

Уфа – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Факторы риска смерти от COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями.....	13
1.2. Температурные реакции организма как отражение системной воспалительной реакции при COVID-19.....	16
1.3. Влияние гипергликемии на выживаемость пациентов с COVID-19.....	20
1.4. Место кортикостероидов в лечении COVID-19.....	26
1.5. Заключение.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Протокол исследования.....	37
2.2. Статистический анализ.....	47
2.3. Разделение пациентов на группы.....	48
ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ТЯЖЕЛОЙ COVID-19–ПНЕВМОНИЕЙ	
3.1. Демографические, антропометрические и анамнестические характеристики выживших и умерших пациентов.....	51
3.2. Клинические и рентгенологические характеристики и лечебные мероприятия у выживших и умерших пациентов.....	51
3.3. Анализ выживаемости пациентов.....	54
3.4. Обсуждение.....	59
ГЛАВА 4. ТЕМПЕРАТУРНЫЕ ПАТТЕРНЫ ТЯЖЕЛОЙ COVID-19–ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	
4.1. Демографические, антропометрические и анамнестические характеристики пациентов в группах температурных паттернов.....	61
4.2. Клинические, рентгенологические и лабораторные характеристики пациентов в группах температурных паттернов.....	62

4.3. Характеристики лечебных мероприятий и исходов лечения пациентов в группах температурных паттернов.....	64
4.4. Анализ выживаемости пациентов в группах температурных паттернов.....	66
4.5. Обсуждение.....	67
ГЛАВА 5. ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ТЯЖЕЛОЙ COVID-19–ПНЕВМОНИЕЙ	
5.1. Демографические, антропометрические и анамнестические характеристики пациентов в группах вариабельности гликемии.....	69
5.2. Клинические и лабораторные характеристики пациентов в группах вариабельности гликемии.....	70
5.3. Характеристики лечебных мероприятий и исходов пациентов в группах вариабельности гликемии.....	71
5.4. Гликемические характеристики и их взаимосвязь с выживаемостью пациентов.....	72
5.5. Обсуждение.....	73
ГЛАВА 6. ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ ДЕКСАМЕТАЗОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ COVID-19–ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	
6.1. Демографические, антропометрические и анамнестические характеристики пациентов в группах лечения дексаметазоном.....	75
6.2. Клинические и лабораторные характеристики пациентов в группах лечения дексаметазоном.....	75
6.3. Характеристики тяжести состояния, лечебных мероприятий и исходов в группах лечения дексаметазоном.....	76
6.4. Обсуждение.....	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	80
ВЫВОДЫ.....	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	84
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	85
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	87
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 остается серьезной проблемой здравоохранения, поскольку число случаев заражения все еще исчисляется сотнями тысяч [199]. Осенью-зимой 2022-2023 гг. у людей, госпитализированных с COVID-19, риск смерти был на 60% выше в сравнении с госпитализированными с сезонным гриппом [242]. За 28 дней с апреля по май 2024 года 94 страны сообщили о случаях заболевания COVID-19, а 28 стран сообщили о случаях смерти от COVID-19 [94]. В Российской Федерации за одну неделю мая 2024 года заболело свыше 10000 человек [17]. Продолжают появляться новые штаммы SARS-CoV-2, в том числе JN.1, преобладающий с декабря 2023 года [52]. Таким образом, крайне важно получить полное представление о факторах, ответственных за исходы заболевания, и разработать эффективные стратегии лечения.

Клинический спектр вирусной инфекции SARS-CoV-2 варьирует от бессимптомного состояния до тяжелого и критического острого инфекционного заболевания новой коронавирусной инфекции. В 70–80% случаев у пациентов наблюдаются легкие или умеренные симптомы, и заболевание поддается лечению без госпитализации, при этом пациенты выздоравливают в течение нескольких дней или недель. Однако от 5% до 32% случаев заболевание прогрессирует до тяжелой вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 (далее – COVID-19–пневмонии), при этом острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), осложненный острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, диагностируется у 40–96% пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [26, 53, 57, 59, 63, 65, 66, 73, 78, 92, 97, 99, 102, 104, 106, 240]. Потребность в респираторной поддержке варьирует в разных сериях наблюдений, от 30% до 88% пациентов ОРИТ требуется кислородная терапия, а в более тяжелых случаях – вплоть до интубации трахеи и

искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [57, 65, 69, 74, 99, 106]. При этом летальность пациентов на ИВЛ колеблется от 13% до 88% [13, 15, 57, 58, 64, 65, 68, 69, 70, 73, 95, 97, 107, 121, 137, 145, 178, 271, 160, 198, 202, 225]. В то же время, отсутствуют доступные клинические инструменты для характеристики гипервоспаления у пациентов с SARS-CoV-2, термина, впервые представленного в 10 версии Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации¹.

Понимание того, почему некоторые группы пациентов защищены, в то время как другие подвержены инфекции COVID-19, может улучшить лечение заболевания. Идентификация пациентов группы риска может способствовать раннему и целенаправленному лечению проявлений COVID-19–пневмонии, но клинические факторы риска, связанные с развитием недостаточности сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, печеночной, свертывающей систем, остаются не до конца выясненными. Подавляющее количество опубликованных исследований посвящено изучению факторов риска прогрессирования заболевания и летального исхода в популяции пациентов с COVID-19, но не у пациентов ОРИТ. Алгоритмы прогнозирования развития критического заболевания у пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией не дали четкой оценки риска госпитальной летальности и потребности лечения в ОРИТ. Это свидетельствует о наличии серьёзных пробелов в доказательной базе прогнозирования течения и лечения тяжелой COVID-19–пневмонии.

Отличительной чертой COVID-19 является его преимущественное воздействие на пожилых людей: более половины всех случаев смерти от COVID-19 приходится на возрастных пациентов [5, 12]. Основными факторами риска, которые усугубляют течение COVID-19–пневмонии, являются коморбидные заболевания, в первую очередь артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, избыточная масса тела и другие [6, 7, 14, 57, 58, 65, 66, 68, 73, 97, 99, 136, 155, 160, 168, 208, 209, 225, 228, 230, 240, 248].

¹ Временные методические рекомендации “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”. Версия 10 (08.02.2021) [3], стр. 26.

Артериальная гипертензия является вторым по частоте коморбидным заболеванием среди смертей, связанных с COVID-19, и коррелирует с возрастом: от 35% смертей у пациентов младше 44 лет до 70% у пациентов старше 75 лет [21]. У большинства пациентов с COVID-19 артериальная гипертензия тесно связана с нарушенным гликемическим статусом: ранее известным или впервые выявленным сахарным диабетом, нарушением толерантности к глюкозе и резистентности к инсулину, поэтому трудно отделить артериальную гипертензию как фактор риска смертности от COVID-19 от ее связи с пожилым возрастом и другими коморбидными заболеваниями, связанными с возрастом [21, 119, 137, 168, 249]. Повышенный индекс массы тела (ИМТ) и ожирение также коррелируют с нарушением углеводного обмена и частотой развития сахарного диабета [1, 143, 158]. Доля пациентов с COVID-19, которым требуется ИВЛ, наибольшая при ИМТ более 35 кг/м² [155].

Начиная с 2020 г. за время пандемии были опубликованы отечественные и зарубежные клинические руководства, описывающие лечение пациентов с COVID-19 [2, 4, 8, 46, 201, 243, 272]. Отсутствие надежной доказательной базы отразилось на быстро меняющихся рекомендациях в одной из ключевых областей медицинской помощи фармакотерапии [40, 112, 113, 115, 206, 212, 253]. Тем не менее, клинические руководства не смогли дать убедительные рекомендации по лечению тяжелобольных пациентов с COVID-19–пневмонией [269].

Таким образом, усугубление тяжести COVID-19 и увеличение частоты осложнений и летальных исходов напрямую связано с наличием коморбидных заболеваний [208, 209, 248]. Поэтому важно изучение особенностей интенсивной терапии пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией [181]. Для этого необходима комплексная оценка демографических, антропометрических, анамнестических, клинических, лабораторных и гемодинамических факторов для стратификации риска и персонализированного лечения модифицируемых нарушений.

Цель исследования

Улучшить результаты интенсивной терапии тяжелой COVID-19–пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями путем оценки взаимосвязи выживаемости с температурной реакцией организма и гликемическим статусом, и персонифицированного лечения гипервоспаления.

Задачи исследования

1. Проанализировать демографические и клинические характеристики, суточные значения и временные тренды биомаркеров гипервоспаления и дисфункции сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, печеночной, свертывающей систем-мишеней, и медикаментозной терапии в первые 5 суток госпитализации и определить их взаимосвязь с выживаемостью пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией.
2. Определить взаимосвязи температурной реакции организма с профилями биомаркеров воспаления и дисфункции систем-мишеней у пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией.
3. Оценить риски неблагоприятного исхода и длительности лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии у пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией в зависимости от температурной реакции организма.
4. Оценить гликемический статус пациентов на момент госпитализации, проанализировать максимальные, средние суточные значения и вариабельность гликемии в первые 5 суток госпитализации и изучить их взаимосвязь с выживаемостью и длительностью лечения тяжелой COVID-19–пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями.
5. Оценить эффективность персонифицированного подхода к назначению, дозированию и длительности лечения дексаметазоном под контролем биомаркера воспаления С-реактивного белка в сравнении со стандартным

подходом с точки зрения выживаемости и длительности лечения тяжелой COVID-19–пневмонией у пациентов с коморбидными заболеваниями.

Научная новизна

Впервые показано, что наивысшие риски смерти от тяжелой COVID-19–пневмонией имеют пациенты с коморбидными заболеваниями старше 71 года, и те пациенты, кому кортикостероиды назначаются свыше 8 суток.

Впервые показано, что гипертермия и гипотермия у пациентов с коморбидными заболеваниями отражают тяжесть COVID-19–пневмонии и взаимосвязаны с высокой летальностью и большей длительностью лечения.

Впервые установлено, что наиболее благоприятное течение тяжелой COVID-19–пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями имеет место в отсутствии гипергликемии на момент госпитализации и низкой вариабельности гликемии в течение первых 5 суток лечения.

Впервые доказано, что персонифицированный подход к назначению дексаметазона под контролем биомаркера С-реактивного белка является эффективным способом снижения длительности респираторной поддержки у пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании стратификации риска смерти от тяжелой COVID-19–пневмонии госпитализированных пациентов с коморбидными заболеваниями на основании оценки исходного состояния и динамических клинических и лабораторных характеристик, и обосновании выбора модифицируемых прогностических факторов исходов заболевания.

Разработанные оценки прогнозирования выживаемости при тяжелой COVID-19–пневмонии позволяют оптимально определить тех пациентов с

коморбидными заболеваниями, которые нуждаются в проведении интенсивной терапии в первые 5 суток госпитализации.

Результаты нашего исследования могут быть использованы для оптимизации лечения тяжелой COVID-19–пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями. Гипертермия и гипотермия наряду с гипервоспалением и высокой вариабельностью гликемии должны быть индикаторами госпитализации пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Методология и методы диссертационного исследования

Основой методологии исследования положено систематизированное использование методов научного познания. Дизайн работы представлен проспективным контролируемым исследованием согласно принципам доказательной медицины. В работе использованы общепринятые современные методы исследования, основанные на клиническом, лабораторном, инструментальном, аналитическом и статистическом материале. Объект исследования – пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией, нуждающиеся в проведении интенсивной терапии. Клинические базы проведения научного исследования – государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница № 22 и государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республиканская клиническая инфекционная больница (г. Уфа, Республика Башкортостан). Для оценки эффективности интенсивной терапии требовались данные не менее 100 пациентов с диагнозом COVID-19. С учётом возможного исключения, максимальное число пациентов, вовлечённых в исследование, составило не более 140 человек.

Положения, выносимые на защиту

1. Исходные демографические (возраст) и антропометрические (индекс массы тела) характеристики пациентов и временные тренды биомаркеров воспаления (прокальцитонина) и дисфункции свертывающей системы (Д-димера) в первые 5 суток лечения, а также длительность лечения кортикостероидами помогают выявить пациентов с коморбидными заболеваниями, которые имеют высокий риск смерти от тяжелой COVID-19–пневмонии.
2. Гипер- и гипотермическая реакции организма пациентов с коморбидными заболеваниями взаимосвязаны с профилями биомаркеров воспаления и дисфункции систем-мишеней, риском смерти и длительностью лечения тяжелой COVID-19–пневмонией.
3. Высокая вариабельность гликемии в первые 5 суток госпитализации пациентов с коморбидными заболеваниями является наиболее вероятным фактором риска смерти от тяжелой COVID-19–пневмонии.
4. Персонализированный подход к назначению дексаметазона под контролем биомаркера воспаления С-реактивного белка позволяет эффективно купировать тяжесть течения COVID-19–пневмонии и за счет этого уменьшить длительность респираторной поддержки у пациентов с коморбидными заболеваниями.

Степень достоверности результатов

Обоснованность полученных результатов обусловлена достаточным и репрезентативным количеством наблюдений в клинической части работы, а также адекватностью методов исследования и статистической обработки данных, полученных в проспективном контролируемом исследовании. Поиск статей, в которых были документированы факторы риска неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19, был проведен в поисковой системе PubMed, используя

поисковые термины «SARS-CoV-2» и «COVID-19» без языковых или временных ограничений.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственно участие в разработке дизайна исследования, наборе данных, проведении интенсивной терапии, осуществлял формирование базы данных, выполнял статистический анализ и интерпретировал результаты исследования.

Апробация результатов

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: Форумах анестезиологов и реаниматологов России ФАРР-2022 и ФАРР-2023 (г. Санкт-Петербург, 15–17 октября 2022 г. и 15–17 октября 2023 г.); Региональной научно-практической конференции «Анестезия и интенсивная терапия в XXI веке. Командный подход» (г. Уфа, 2 ноября 2022 г.); Российских научно-практических конференциях «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (г. Санкт-Петербург, 7–8 февраля 2023 г. и 6–7 февраля 2024 г.); XX и XXI Всероссийских научно-образовательных конференциях «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (г. Геленджик, 18–21 мая 2023 г. и 16–19 мая 2024 г.); Международном конгрессе инфекционных болезней, микробиологии и иммунологии (г. Гомель, Республика Беларусь, 13–14 сентября 2023 г.).

Клиническая апробация диссертационного исследования проведена на заседании проблемной комиссии «Анестезиология, реаниматология, интенсивная терапия» (шифр специальности 3.1.12) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 9 от «24» июня 2024 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования используются в практической работе отделения анестезиологии-реанимации ГБУЗ Республиканская клиническая инфекционная больница г. Уфы и учебном процессе кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации по теме исследования

По теме диссертации опубликованы 5 печатных работ, из них 2 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, для опубликования основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, из которых 2 публикации входят в международную базу данных Scopus.

Объём и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 127 страницах и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, приложений. Список литературы содержит 272 источника, из них 255 иностранных. Работа содержит 24 таблицы, 5 рисунков, 5 приложений.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Факторы риска смерти от COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями

За время пандемии COVID-19 в нескольких крупных моно- и многоцентровых исследованиях были проанализированы клинические и лабораторные характеристики пациентов на момент госпитализации в ОРИТ в качестве предикторов смерти, демонстрируя значительную вариабельность факторов риска. Систематический обзор и метаанализ 148 исследований, объединивший данные 24410 пациентов из 9 стран, показал, что наиболее распространенными симптомами были лихорадка (78%), кашель (57%) и слабость (31%). В целом, 17% госпитализированных пациентов потребовалась интенсивная терапия, 28% – неинвазивная и искусственная вентиляция легких [240]. В крупном итальянском когортном исследовании данных 1591 пациента, нуждавшихся в лечении в ОРИТ, 68% пациентов имели по крайней мере одно коморбидное заболевание. В респираторной поддержке нуждались 99% пациентов, в том числе 88% пациентов нуждались в ИВЛ и 11% пациентов – в неинвазивной вентиляции легких. У пожилых пациентов в возрасте свыше 64 лет летальность была выше, чем у более молодых пациентов (36% против 15%; $p < 0,001$) [99]. В ретроспективном китайском исследовании госпитализированных пациентов с COVID-19–пневмонией наиболее частые симптомы включали лихорадку (98,6%), слабость (69,6%) и кашель (59,4%). Пациенты, кому потребовалось лечение в ОРИТ, были старше (средний возраст 66 лет против 51 года) и чаще имели коморбидные заболевания (72,2% против 37,3%) в сравнении с пациентами, не проходившими лечение в ОРИТ. В высокопоточной кислородной терапии нуждались 11,1% пациентов, в неинвазивной и искусственной вентиляции легких – 47,2% и 41,7% пациентов, соответственно

[65]. В ретроспективном многоцентровом когортном исследовании 48% взрослых пациентов имели коморбидные заболевания. Многофакторная регрессия показала увеличение вероятности внутрибольничной смерти, связанной с пожилым возрастом (отношение шансов 1,10 за год жизни; $p = 0,004$) и более высоким баллом по оценке последовательной органной недостаточности (отношение шансов 5,65; $p < 0,001$) на момент госпитализации в стационар [70]. В ретроспективном исследовании клиническими проявлениями заболевания были лихорадка (83% пациентов), кашель (82% пациентов), одышка (31% пациентов), мышечная боль (11% пациентов); коморбидные заболевания были у 51% пациентов [134]. В ретроспективном китайском исследовании госпитализированных пациентов с COVID-19–пневмонией наиболее частые симптомы включали лихорадку (98,6%), слабость (69,6%) и кашель (59,4%). Пациенты ОРИТ в сравнении с пациентами, не нуждавшимися в лечении в ОРИТ, были старше (средний возраст 66 лет против 51 года) и чаще имели коморбидные заболевания (72,2% против 37,3%). В высокопоточной кислородной терапии нуждались 11,1% пациентов, в неинвазивной и искусственной вентиляции легких – 47,2% и 41,7% пациентов, соответственно [65].

Артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, сердечная аритмия, заболевания сердца, легких, почек, печени, злокачественные новообразования имеют значительные взаимосвязи с клиническими исходами у пациентов с COVID-19. В серии ретроспективных обсервационных когортных исследований, включившей в общей сложности 13493 тяжелобольных взрослых пациентов, и в одном систематическом обзоре 14 исследований, документировавших исходы 4659 пациентов, от 60,5% до 78,5% пациентов имели по крайней мере одно коморбидное заболевание. Искусственная вентиляция легких потребовалась от 12,2% до 87,3% пациентов; больничная летальность составила от 21% до 53,4%. Независимые факторы риска, связанные со значительно более высоким риском смерти среди пациентов с COVID-19, включали пожилой возраст (отношение шансов/рисков [ОШ/ОР] от 1,03-1,75 до 11,15), мужской пол (ОШ/ОР от 1,50 до 1,57), высокий индекс массы тела (частота встречаемости 41,7%; ОШ/ОР 1,51),

анамнез рака (ОШ/ОР от 2,15 до 4,07), ишемическую болезнь сердца (ОШ/ОР от 1,47 до 3,80), артериальную гипертензию (частота встречаемости 56,6%; ОШ/ОР 2,50), хроническую обструктивную болезнь легких (ОШ/ОР 1,68), гиперхолестеринемию (ОШ/ОР 1,25), сахарный диабет 2 типа (частота встречаемости 33,8%; ОШ/ОР от 1,18 до 2,00) и количество сопутствующих заболеваний (ОШ/ОР 1,60) [110, 138, 221, 225, 240].

Измерение некоторых биомаркеров воспаления и дисфункции систем-мишеней может помочь предсказать неблагоприятный исход заболевания, включая повышенные уровни сывороточного ферритина, С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), Д-димера, фибриногена, а также лимфопения [260]. Умершие пациенты, по сравнению с теми, кто выжил, различались по нескольким биомаркерам при поступлении, включая повышение уровней сердечного тропонина более 44,2 нг/л ($p < 0,001$), СРБ более 66,3 мкг/мл ($p < 0,001$), Д-димера более 4,6 мкг/мл ($p < 0,001$), креатинина более ($p = 0,001$), аланинаминотрансферазы (АЛТ) более 5,7 ЕД/л ($p < 0,001$), а также снижение уровня альбумина менее 3,7 г/л ($p < 0,001$) [221]. Во всех случаях со смертельным исходом наблюдались аномалии цитокинов и развитие гипервоспаления, о чем свидетельствуют повышенные уровни СРБ [79]. Некоторые распространенные лабораторные показатели, такие как соотношение нейтрофилов/лимфоцитов, ЛДГ, Д-димер, СРБ, фибриноген и ферритин могут быть использованы на момент госпитализации пациентов в качестве независимых прогностических факторов тяжести инфекции SARS-CoV-2 [232] и смерти [180].

Абсолютное значение лимфоцитов у большинства пациентов с SARS-CoV-2 снижено. Систематический обзор и мета-анализ 24 исследований (3099 пациентов) показал, что у пациентов с неэффективным лечением COVID-19 (прогрессирование заболевания, развитие ОРДС, перевод в ОРИТ, смерть) в сравнении с пациентами с благоприятным исходом средняя разница абсолютного количества лимфоцитов достигала от -361,06 мкл до -395,35 мкл ($p < 0,001$), а отношение шансов тяжелого течения COVID-19 составляло 3,70 ($p < 0,001$) [161]. Учитывая, что существенное снижение общего количества лимфоцитов указывает

на феномен потребления иммунных клеток коронавирусом и подавления клеточной иммунной функции организма [134], низкое абсолютное значение лимфоцитов может быть использовано в качестве референтного показателя при диагностике тяжелой коронавирусной инфекции.

Сравнение показателей свертываемости крови у госпитализированных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 в сравнении со здоровыми людьми показало, что уровни Д-димера и фибриногена у пациентов был значительно ниже ($p < 0,001$ для обоих сравнений) [234]. Поскольку коагуляционная функция у пациентов с SARS-CoV-2 значительно нарушена, мониторинг значений Д-димера и фибриногена может быть полезен для раннего выявления тяжелых случаев.

Таким образом, для стратификации риска неэффективности лечения COVID-19–пневмонии важна комплексная динамическая оценка клинических и лабораторных факторов пациентов. Поскольку пациенты с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией требуют длительной респираторной поддержки в ОРИТ, для более точной оценки прогноза выживаемости в качестве предикторов исхода наравне с суточными значениями предложено использовать временные тренды клинических и лабораторных характеристик [202].

1.2. Температурные реакции организма как отражение системной воспалительной реакции при COVID-19

Реакция организма на SARS-CoV-2 неоднородна, и пациенты могут демонстрировать как про-, так и противовоспалительные реакции [173, 231, 247]. На сегодняшний день в исследованиях использовались преимущественно статические измерения клинических и лабораторных показателей для выявления фенотипов заболевания, однако иммунные реакции организма на SARS-CoV-2 представляет собой динамичный процесс, который развивается в течение нескольких часов. Дерегулированный иммунный ответ на COVID-19 постулирован как ведущая причина жизни опасного цитокинового шторма и тяжелого течения заболевания [73, 261]. Лихорадка является одним из самых

ранних симптомов, которые проявляются у пациентов с вирусной инфекцией SARS-CoV-2 [73, 75]. Лихорадка продолжительностью менее 7 дней также является клинически наиболее частым симптомом COVID-19, которая не выражена у большинства пациентов с бессимптомным течением заболевания, но проявляется при ухудшении состояния пациентов [62, 65, 72, 133, 135, 184]. Систематические обзоры и мета-анализы также показали, что лихорадка была наиболее распространенным симптомом, связанным с COVID-19, с частотой от 78% до 85% [227, 263], однако одно европейское исследование выявило лихорадку как симптом всего у 45% пациентов [61]. Лихорадка является важной частью защиты организма от инфекции, играя ключевую роль в увеличении клиренса микроорганизмов, модуляции клеточных иммунных реакций и запуска реакций теплового шока [76]. Температурные аномалии часто встречаются при вирусных инфекциях, таких как SARS-CoV-2, и терморегуляторный ответ на инфекцию действует на пересечении иммунологических, неврологических, сердечно-сосудистых и других систем организма. Во время вирусной инфекции организм запускает иммунный ответ, направленный на сдерживание инфекции, и лихорадка рассматривается как краеугольный диагностический признак для скрининга пациентов, которые потенциально инфицированы вирусом SARS-CoV-2 [37, 38].

Ранее в серии исследований было показано, что температурные паттерны были ассоциированы с различными динамическими иммунными реакциями на инфекцию, клиническими характеристиками и исходами. В доковидную эпоху с использованием температурных траекторий были выделены четыре субфенотипа (авторский термин) [170] у пациентов с инфекцией: 1). гипертермический с медленным разрешением лихорадки; 2). гипертермический с быстрым разрешением лихорадки; 3). нормотермический и 4). гипотермический. Пациенты с гипотермией были самыми пожилыми и имели наибольшее количество сопутствующих заболеваний и самую высокую летальность. Гипертермические пациенты с медленным разрешением были самыми молодыми и имели наименьшее количество сопутствующих заболеваний. Гипертермические

пациенты с быстрым разрешением имели самую низкую летальность. Результаты данного исследования были подтверждены с использованием цитокиновых профилей на когорте инфицированных пациентов с септическим шоком или бактериемией [255]. Первый и второй субфенотипы имели наивысшие уровни гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора, моноцитарного хемотаксического протеина и интерлейкина-10 по сравнению с гипотермической группой ($p < 0,050$). Субфенотип гипертермии с быстрым разрешением показал значительное снижение уровней нескольких цитокинов, включая интерлейкины-1RA, -6, -8, гранулоцитарный и макрофагальный колоние-стимулирующие факторы ($p < 0,001$). Во время пандемии по принципу выделенных субфенотипов были распределены пациенты с COVID-19 [207]. При регрессионном анализе субфенотип пациентов был значимо связан с летальностью таким образом, что у пациентов первого субфенотипа риск смерти был почти в пять раз выше, чем у пациентов второго субфенотипа (отношение рисков 4,98; $p = 0,010$). Пациенты третьего и четвертого субфенотипов имели более высокое отношение рисков смерти по сравнению с пациентами второго субфенотипа, но без статистической значимости. При сравнении клинических характеристик, биомаркеров и исходов между субфенотипами пациентов с коронавирусной инфекцией у пациентов с гипотермией наблюдались аномальные маркеры свертывания с наибольшим содержанием мономеров Д-димера и фибрина ($p < 0,001$) [83]. Пациенты с медленным разрешением лихорадки имели аномально высокие уровни биомаркеров воспаления СРБ, ферритина и интерлейкина-6 ($p < 0,001$), также как самую высокую летальность (отношение шансов 1,58). Таким образом, было идентифицировано четыре различных субфенотипа пациентов с COVID-19 с заметно различающимися клиническими характеристиками и показателями летальности. Эти результаты свидетельствуют о том, что пациенты могут иметь различные риски развития цитокинового шторма, коагулопатии, сердечного и почечного повреждения и могут нуждаться в целенаправленном лечении.

Относительно ценности температурной реакции организма в качестве критерия тяжести заболевания и прогноза исхода, при более упрощенном разделении пациентов с COVID-19 на пациентов с гипертермией и пациентов с нормотермией ретроспективное когортное исследование 103 критически больных пациентов показало, что умершие пациенты имели более высокую пиковую температуру, чем выжившие ($p < 0,001$), и что повышение температуры тела было линейно связано с летальностью [141]. Многофакторный анализ показал на 60% и 75% более высокий риск смерти при пиковой температуре тела более $39,4^{\circ}\text{C}$ и $40,0^{\circ}\text{C}$, соответственно. Другое исследование с выборкой 1014 пациентов выявило высокую температуру тела как фактор риска неблагоприятных исходов [122]. Хотя кривая выживаемости Каплана-Мейера не показала явных различий между пациентами с лихорадкой (определена при температуре тела более $37,3^{\circ}\text{C}$) в течение первых 5 дней от начала заболевания и без лихорадки, тем не менее, продолжительное повышение температуры тела было идентифицировано как независимый фактор риска смерти. В исследовании 142 пациентов сообщалось, что длительность лихорадки (определена при температуре тела более $38,0^{\circ}\text{C}$) более семи дней свидетельствовала о повышенном риске неблагоприятных исходов, определенных как гипоксия, госпитализация в ОРИТ (11,1% против 0,9%; $p = 0,050$), ИВЛ и смерть [142]. Также были показаны клинические и биохимические различия в зависимости от статуса лихорадки [226]. В сравнении с пациентами без лихорадки, у пациентов с лихорадкой наблюдалась большая тяжесть заболевания ($p < 0,001$), более высокая частота сердечных сокращений ($p < 0,001$), снижение сатурации крови кислородом ($p < 0,001$). Среди лабораторных показателей в группе лихорадки наблюдалась большая тенденция к увеличению АЛТ ($p = 0,010$), лимфоцитов ($p = 0,003$) и общего билирубина ($p = 0,009$).

С другой стороны, лихорадка на момент госпитализации выступала в качестве протективного фактора (отношение шансов 0,33; $p = 0,039$), а пациенты без лихорадки имели худшие результаты в плане рефрактерного течения заболевания или смерти [67]. Также при обследовании 3752 пациентов, из которых 25,7% пациентов перенесли тяжелое заболевание и 3,1% умерли, не

наблюдалось существенной разницы в частоте развития гипоксии ($p = 0,35$) или смерти ($p = 0,50$) между фебрильными и нормотермическими пациентами, таким образом, наличие лихорадки не являлось фактором риска тяжелого течения или смерти от COVID-19 [216]. Таким образом, лихорадку необходимо учитывать при прогнозировании неблагоприятных исходов у критически больных пациентов.

1.3. Влияние гипергликемии на выживаемость пациентов с COVID-19

В последнее время множество исследований были сосредоточены на деталях клинического и вирусологического течения инфекции SARS-CoV-2. Эти исследования показали, что наличие коморбидных заболеваний является распространенным явлением и предрасполагает пациента к ухудшению состояния или летальному исходу после заражения инфекцией SARS-CoV-2 и заболевания COVID-19. С другой стороны, связь между коморбидным гликемическим статусом и исходом пациентов с SARS-CoV-2 неясна, особенно в контексте тяжелой COVID-19–пневмонии.

Новое представление о сахарном диабете при COVID-19 связано с повреждением бета-клеток и резистентностью к инсулину, вызванной SARS-CoV-2. Поджелудочная железа может быть мишенью атаки коронавируса, поскольку SARS-CoV был обнаружен в ее эндокринной части, а повреждение ткани вызывало острый инсулинозависимый сахарный диабет [1, 48, 211]. Сахарный диабет присутствует у 7-20% пациентов с COVID-19 [11, 65, 66, 70, 73, 134, 249] и является фактором риска развития тяжелой формы заболевания и смерти, поскольку от одной трети до половины госпитализированных умерших пациентов имели сахарный диабет независимо от возраста [21, 44, 98, 241]. Заболевание COVID-19 вызывает дисрегуляцию глюкозного гомеостаза, что приводит к развитию сахарного диабета даже у пациентов без предыдущих факторов риска. Атипичные гликемические параметры и повышенная частота диабетического кетоацидоза свидетельствуют о том, что сахарный диабет, вызванный COVID-19, является новой формой заболевания, и ассоциирован с высокой летальностью и худшими результатами лечения в сравнении с пациентами с ранее

существовавшим сахарным диабетом [56]. Впервые выявленный сахарный диабет варьировал в диапазоне от 0,6% до 46,2% и являлся фактором риска неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [203, 235, 245].

Другой ассоциацией с тяжелыми случаями заболевания COVID-19 является гипергликемия [41, 132, 149, 204], и в настоящее время общепризнано, что строгий контроль уровня глюкозы важен при лечении COVID-19 не только у пациентов с сахарным диабетом, но и в целом [54, 55, 80, 167, 171, 249, 268]. Имеются данные о том, что улучшение гликемического контроля тесно связано с улучшением клинических исходов, однако роль, которую глюкоза играет в прогрессировании заболевания COVID-19, и важность регулирования уровня глюкозы у пожилых пациентов с сахарным диабетом и здоровых пациентов неясна [258]. В качестве индикаторов метаболизма глюкозы используются два показателя: глюкоза крови натощак (ГКН), измеряемая как концентрация глюкозы в плазме крови после минимального периода голодания в 8 часов, и концентрация глюкозы в плазме крови через 1 или 2 часа после приема пищи или приема болюса глюкозы – постприандиальная глюкоза (ППГ). В нормальных условиях значения ГКН колеблются от 4,4 до 6,1 ммоль/л, а значения ППГ должны быть ниже 7,8 ммоль/л. Гипергликемия диагностируется, когда значения ГКН составляет более 7 ммоль/л или ППГ более 11 ммоль/л. Такого высокого значения 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 приводит к большей и более частым колебаниям гликемии, чем обычно [49]. Одним из многих изменений, которые происходят с возрастом, является неуклонное увеличение ГКН, ППГ, НТГ [129, 185] и бессимптомная гипергликемия [32]. ГКН отражает устойчивое состояние уровня глюкозы в крови, в то время как ППГ отражает, насколько хорошо переносятся колебания уровня глюкозы или способность устранять внезапные повышения уровня глюкозы. Средние траектории ГКН и ППГ в разных

возрастных диапазонах показали, что концентрация ГКН линейно увеличивается примерно на 0,165 ммоль/л за десятилетие жизни, начиная с 30 лет. С другой стороны, ППГ изменялся незначительно до возраста 60 лет, но затем заметно увеличивается примерно на 0,64 ммоль/л за десятилетие жизни [21]. Стойкая ГКН более 7 ммоль/л или ППГ более 11 ммоль/л является отличительным признаком сахарного диабета. Помимо подтвержденного сахарного диабета, госпитальная гипергликемия может быть острой и обусловлена предшествующим плохим контролем гликемии, терапией кортикостероидами и стрессом.

Пациенты ОРИТ имеют высокий риск гипергликемии, независимо от статуса сахарного диабета, из-за стресса, вызванного заболеванием и госпитализацией (“стрессовая” гипергликемия) [24, 146, 265] и из-за энтерального или парентерального питания, которое обычно богато глюкозой [162, 191]. Кроме того, обычные лекарства, которые используются для лечения тяжелой вирусной инфекции, такие как вазопрессоры, иммунодепрессанты и кортикостероиды, предрасполагают к развитию гипергликемии [90, 190]. Недиабетическая острая гипергликемия часто протекает бессимптомно и, следовательно, не диагностируется, но может маскировать НТГ.

На сегодняшний день данные о прогностической роли гипергликемии при COVID-19–пневмонии неоднородны из-за различий в клинических характеристиках популяций, т. е. пациентов с ранее известным сахарным диабетом или без него, разной степени тяжести заболевания и способов измерения уровня гликемии (на момент госпитализации, натощак, общая за время госпитализации). При нетяжелом течении заболевания COVID-19 уровень гликемии связан с возникновением ОРДС, но не со смертью [239]. С другой стороны, в исследованиях, проведенных при нетяжелом заболевании COVID-19 [149, 257] и у людей, не страдающих сахарным диабетом [31], была подтверждена взаимосвязь между гипергликемией и повышенным риском смерти, но доказательства в целом не однозначны. У пациентов с тяжелой COVID-19–пневмонией уровень глюкозы в плазме крови обсуждается в качестве фактора риска летального исхода [111]. В ретроспективном исследовании случаев COVID-

19 без предварительного диагноза сахарного диабета уровень ГКН от 7,0 ммоль/л на момент госпитализации был независимым предиктором смерти, но нет данных о доле пациентов с тяжелым заболеванием, поступивших в ОРИТ, и о стандартном протоколе внутривенного введения глюкозы [140]. Результаты недавних исследований и обзора взаимосвязи гипергликемии и исходов у госпитализированных пациентов с COVID-19 привели к заключению, что нарушение гомеостаза глюкозы является распространенным и значимым фактором риска неблагоприятного исхода, независимо от того, зафиксировано на момент госпитализации или на 2–3 день лечения [39, 41, 215]. Даже небольшое увеличение уровня гликемии в пределах нормального диапазона на момент госпитализации связано со значительным увеличением риска госпитализации в ОРИТ, потребности в ИВЛ, и неблагоприятными исходами [118, 139, 140, 165, 204]. Гипергликемия на момент госпитализации и колебания гликемии в первые дни госпитализации являются дополнительным фактором риска смерти независимо от статуса сахарного диабета [42, 29, 132, 140, 164, 175, 204, 219, 267]. Группы пациентов, кто подвержены риску развития тяжелой формы COVID-19, имеют гипергликемию и нарушения ГКН или НТГ, предполагая, что снижение метаболической способности глюкозы или индуцированное повышение гликемии может объяснить, почему известные предпосылки являются факторами риска осложнений и смерти от COVID-19. Выводы о роли глюкозы во время предыдущих вспышек тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS), а также предварительные отчеты о патогенезе COVID-19 еще больше подтверждают эту гипотезу. Даже незначительное повышение уровня ГКН 5,8–7,9 ммоль/л у пациентов во время вспышки атипичной пневмонии 2003 года было связано с увеличением заболеваемости и смертности [220]. Многочисленные исследования показали, что повышенный уровень ГКН связан с плохим прогнозом и повышенным риском смерти от COVID-19, тогда как хорошо контролируемая гликемия связана с лучшими исходами [29, 30, 34, 41, 82, 132, 149, 165, 169, 175, 176, 204]. Важно, что не только сахарный диабет или гипергликемия, но и конкретно повышенная

ГКН связаны с высоким риском смерти, что позволяет предположить, что даже умеренное увеличение уровня ГКН является прогностическим неблагоприятным показателем [175].

Колебания уровня глюкозы в плазме крови могут быть связаны с неблагоприятными исходами COVID-19 через несколько механизмов. Во-первых, повышенный окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция и вызванный каскад провоспалительных цитокинов могут играть роль в инфекции и прогрессировании SARS-CoV-2, как описано в патогенезе нескольких респираторных вирусов [151, 213]. Во-вторых, высокий уровень колебаний гликемии увеличивает риск гипогликемии, что коррелирует с сердечно-сосудистыми событиями и смертностью как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Вариабельность гликемии признана сильным независимым предиктором смерти у тяжелобольных пациентов [147, 159, 163, 166, 196]. Следовательно, помимо гипергликемии, высокий уровень вариабельности гликемии может объяснить предыдущие наблюдения повышенного риска смерти от COVID-19 при сахарном диабете 1 типа в сравнении с сахарным диабетом 2 типа [44].

Влияние поддержания гомеостаза глюкозы во время госпитализации путем раннего эффективного контроля уровня гликемии имеет непосредственное клиническое преимущество у пациентов с гипергликемией или сахарным диабетом по нескольким причинам. Гипергликемия сама по себе индуцирует активацию тромботического статуса пациента за счет окислительного стресса и неферментативного гликирования [213]. У больных сахарным диабетом при заболевании COVID-19 наблюдается увеличение Д-димера в сравнении с пациентами без сахарного диабета [238]. Более того, резкое повышение гликемии связано со связыванием SARS-CoV-2 с ангиотензин-превращающим ферментом [50], что способствует проникновению вируса в клетки и приводит к более выраженной тяжести заболевания. Можно предположить, что строгий гликемический контроль и предотвращение острой гипергликемии во время лечения в ОРИТ у пациентов с тяжелой COVID-19–пневмонией может

способствовать снижению способности ангиотензин-превращающего фермента связывать вирус [54, 55], и таким образом, иметь решающее значение для нивелирования первой фазы инфекции и уменьшения эскалации заболевания. Допустимый диапазон гликемии в ОРИТ составляет 8–11 ммоль/л [150], что намного выше нормального диапазона, в то время как даже умеренное повышение гликемии у пациентов с тяжелой COVID-19–пневмонией является фактором риска. Точная целевая концентрация глюкозы в плазме крови в ОРИТ остается предметом дискуссий, поскольку в отчетах приводятся противоречивые выводы [152], в основном из-за неоднородности исследований, но положительный эффект снижения уровня гликемии подтверждается многочисленными исследованиями. Следует избегать гипогликемии, однако в случае инфекции SARS-CoV-2 строгий контроль метаболизма глюкозы должен быть обязательным для пациентов ОРИТ [153, 192]. Несмотря на то, что контролировать уровень глюкозы у пациентов ОРИТ сложно, некоторые протоколы для жесткого контроля уровня глюкозы продемонстрировали свою эффективность [167].

В целом, все результаты указывают на клиническую значимость контроля уровня гликемии у пациентов с тяжелой COVID-19–пневмонией во время лечения в ОРИТ. Оптимальный внутрибольничный контроль гликемии связан с лучшим прогнозом выживания для пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом [41]. Новые технологии в управлении сахарным диабетом включают непрерывные тренды гликемии [10, 16]. На сегодняшний день вариабельность гликемии была специально исследована при заболевании COVID-19 в ретроспективном анализе, который выявил, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа хорошо контролируемая гликемия в пределах 3,9–10,0 ммоль/л была связана с более низкой летальностью в сравнении с пациентами с плохо контролируемой гликемией с вариабельностью более 10 ммоль/л [41]. С помощью непрерывного мониторинга уровня гликемии был отмечен повышенный риск неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом при значениях гликемии более 8,9 ммоль/л и высоком коэффициенте ее вариабельности [266]. В нескольких исследованиях анализировались индивидуальные показатели

вариабельности гликемии при COVID-19. Высокий индивидуальный коэффициент вариации гликемии был важным прогностическим маркером прогрессирования COVID-19 и смертности, независимо от демографических особенностей, ранее существовавшего сахарного диабета или исходного уровня гликемии, а также сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии [154, 264]. Вариабельность гликемии в первые 48 часов лечения в ОРИТ была значительно выше у тех, кто не выжил [264]. Анализ возможной взаимосвязи между вариабельностью гликемии с летальным исходом у пациентов с COVID-19–ассоциированным ОРДС показал, что величина вариабельности гликемии, даже после корректировки на факторы, влияющие на уровень гликемии, являлась значимым фактором неблагоприятного исхода [148].

1.4. Место кортикостероидов в лечении COVID-19

Хотя патофизиология COVID-19 остается не полностью изученной, повреждение органов, особенно диффузное повреждение легких, является результатом как прямой цитотоксичности вируса, так и дисрегуляции иммунного ответа. В этом ответе участвуют как врожденная, так и адаптивная иммунная системы, что приводит к активации и дифференцировке Т-клеток и высвобождению интерферонов и провоспалительных интерлейкинов, фактора некроза опухоли и других иммунных медиаторов [179]. Важность чрезмерного воспаления и цитокинового шторма в развитии легочных осложнений ранее обсуждалась и дискутировалась [73, 144, 177, 197, 236, 250]. В отсутствии специфического вмешательства лечение тяжелой COVID-19–пневмонии опирается на облегчение симптомов и органную протекцию [193]. Существует острая потребность в препаратах с доказанной эффективностью и безопасностью, так как прогноз неблагоприятный, если есть задержка с началом лечения. Теоретически, иммуномодулирующие препараты, в том числе кортикостероиды, могут влиять на уменьшение воспаления при лечении тяжелой COVID-19–пневмонии [218]. Кортикостероиды подавляют легочное и системное воспаление, ускоряют клиническое разрешение, снижают частоту системных осложнений,

связанных с воспалением, таких как ОРДС и септический шок, снижают выработку воспалительных цитокинов и последующее рекрутирование воспалительных клеток в альвеолярное пространство [18, 251]. Сверхвысокие дозы кортикостероидов необходимы для адекватного реагирования организма на инфекционные заболевания, но способность выделять эти дозы нарушена у пациентов в критическом состоянии [36]. Существует вероятность того, что лечение дексаметазоном улучшает течение тяжелого COVID-19 и связанного с ним повреждение эндотелия без задержки вирусного клиренса [116]. В условиях перегруженности служб здравоохранения и ограниченной доступностью ингибиторов интерлейкина кортикостероиды рассматриваются как перспективный вариант лечения.

Эффективность и безопасность эмпирического применения кортикостероидов в лечении пациентов с вирусной пневмонией остается в значительной степени неопределенной из-за недостатка доказательств, полученных из рандомизированных клинических исследований (РКИ), и неопределенных результатов обсервационных исследований [105]. Во время предыдущих эпидемий SARS и MERS в отсутствие высококачественных исследований кортикостероиды не были среди рекомендованных научно обоснованных методов лечения, поскольку были ассоциированы с тяжелым течением заболевания и увеличением риска смерти [71, 85, 244]. Так, в одном исследовании было показано, что умеренные дозы метилпреднизолона значительно сокращали длительность ИВЛ, продолжительность лечения в ОРИТ и летальность [195]. Более крупное исследование показало отсутствие клинической пользы у пациентов, получавших кортикостероиды в течение 7 дней после начала ОРДС, и повышенную летальность среди пациентов, получавших лечение через 14 дней после начала ОРДС [130]. В исследовании DEXA-ARDS изучались исходы ОРДС средней и тяжелой степени и было обнаружено, что пациенты, получавшие дексаметазон, имели больше дней без ИВЛ и более низкую летальность [117]. Причиной этого может быть то, что различные фенотипы ОРДС демонстрируют различные реакции на лечение

кортикостероидами. Анализ латентных классов исследований ARMA и ALVEOLI выявил существование двух различных фенотипов: (1) гиперовоспалительный и (2) гиповоспалительный [252]. В ретроспективном анализе ОРДС при COVID-19 гиперовоспалительный фенотип был связан с высокой летальностью и наблюдалось уменьшение летальности при лечении кортикостероидами, в то время как при гиповоспалительном фенотипе лечение кортикостероидами приводило к высокой летальности [187]. При тяжелой внебольничной пневмонии мета-анализ РКИ показал снижение летальности у пациентов, получавших кортикостероиды [86]. Таким образом, хотя эмпирическое лечение кортикостероидами остается спорным у всех пациентов с тяжелым ОРДС, вероятно, существуют отдельные подгруппы ОРДС, у которых оно клинически эффективно.

Использование системных кортикостероидов в лечении пациентов с COVID-19 остается спорным [28, 71, 84, 114, 123, 126, 127, 194, 239]. В начале пандемии существовало противодействие в отношении лечения кортикостероидами тяжелой COVID-19–пневмонии, поскольку они могли ухудшать иммунную защиту и препятствовать вирусному клиренсу, как это было у пациентов с тяжелым гриппом [71, 88]. Было показано, что дексаметазон может усугублять гиперовоспалительную реакцию организма [87, 93, 174]. Данные мета-анализа показали, что лечение кортикостероидами может уменьшить длительность лихорадки у пациентов с COVID-19, однако не было обнаружено преимуществ с точки зрения летальности [128]. Как итог, систематический обзор 11 РКИ (8075 пациентов с COVID-19) показал, что лечение кортикостероидами в сравнении со стандартной медицинской помощью: (1) незначительно снижает риски смерти; (2) увеличивает количество дней без респираторной поддержки; (3) но эффект лечения кортикостероидами невозможно оценить с точки зрения нежелательных явлений и внутрибольничной инфекции [254]. В соответствии с этим Всемирная организация здравоохранения рекомендовала не использовать кортикостероиды при лечении SARS-CoV-2 из-за задержки вирусного клиренса, психозов, осложнений сахарного диабета и высокого риска смерти [71]. Несмотря

на эту рекомендацию, учитывая плохую реакцию на противовирусные препараты и растущие данные о синдроме высвобождения цитокинов, кортикостероиды назначались эмпирически на ранней воспалительной стадии COVID-19. Их использование в реальной клинической практике было подтверждено более поздними публикациями, показавшими, что лечение кортикостероидами действительно приносит пользу пациентам без значительных побочных эффектов или задержки вирусного клиренса [35, 239]. В обсервационном исследовании сообщалось, что лечение кортикостероидами было ассоциировано со снижением летальности среди пациентов с COVID-19-обусловленным ОРДС [239]. Более поздние исследования показали, что лечение кортикостероидами способствовало улучшению выживаемости у пациентов с COVID-19, но окончательный результат показал, что лечение кортикостероидами привело к увеличению летальности среди нетяжелых пациентов [114]. Наконец, результаты мета-анализов подтвердили терапевтическую эффективность кортикостероидов в лечении тяжелых форм COVID-19, исходя из уникальных особенностей инфекции SARS-CoV-2 и заболевания COVID-19 [40, 89,198,270]. Хотя в большинстве исследований использовалась та или иная форма прогностической ценности (на основе тяжести заболевания, потребности в кислороде, вероятности возникновения неблагоприятного события), становится ясно, что прогностическая ценность на основе персонализированного фенотипа воспаления, вероятно, еще больше повысит терапевтическую эффективность этих вмешательств [47]. Систематический обзор 22 исследований различного дизайна, в котором было рассмотрено качество имеющихся доказательств для различных терапевтических подходов, выявил методологические недостатки в клинических данных об эффективности кортикостероидов у различных групп пациентов [217]. Критическая оценка 22 систематических обзоров и мета-анализов лечения COVID-19, найденных в поисковых системах по октябрь 2020 года, была направлена на то, чтобы выяснить, какие из них основаны на ценных доказательствах и, таким образом, предложить наиболее приемлемые лекарства [20]. Растущее число клинических исследований показало, что лечение

кортикостероидами способствовало снижению риска смерти у тяжелобольных пациентов. Оценка эффективности использования дексаметазона для лечения пациентов с COVID-19 с легким и умеренным заболеванием была проведена по август 2020 года [172]. Первичной конечной точкой была эффективность лечения. Как вывод, лучшим терапевтическим подходом была комбинированная терапия, включающая дексаметазон. Систематический обзор электронных баз данных и основных регистров клинических исследований по декабрь 2020 года объединил 101 РКИ, которое включало в общей сложности 55281 пациента [262]. Исходя из оценки эффективности и безопасности, результаты показали, что лечение кортикостероидами помогло снизить летальность в сравнении со стандартным лечением. В первом издании систематического обзора и мета-анализа РКИ среди пациентов всех возрастных групп, проведенное по август 2020 года, авторы определили только одно РКИ, в котором 6425 участников получали дексаметазон в сравнении со стандартным лечением [182]. Это исследование показало очень слабые доказательства благотворного влияния дексаметазона на летальность и потребность в ИВЛ. Второе издание систематического обзора и мета-анализа 10 РКИ среди 7918 пациентов по ноябрь 2020 года также показало очень слабые доказательства преимущества кортикостероидов в сравнении с плацебо или стандартной терапией на летальность, серьезные неблагоприятные события и потребность в ИВЛ [183]. В систематический обзор и сетевой мета-анализ сравнительной эффективности и безопасности фармакологических вмешательств по август 2020 года было включено в общей сложности 40 РКИ и 70 наблюдательных исследований [81]. Риск прогрессирования COVID-19 и смерти был достоверно снижен при лечении кортикостероидами в сравнении со стандартным лечением пациентов в ОРИТ. Высококачественный систематический обзор и сетевой мета-анализ 22 РКИ по состоянию на декабрь 2021 года показал, что лечение кортикостероидами в сравнении со стандартным лечением способствовало уменьшению летальности у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [120]. Переоценка обоснованности выводов, связанных с использованием кортикостероидов для лечения COVID-19, была проведена путем

анализа 35 систематических обзоров и мета-анализов 25 РКИ, 84 контролируемых и 12 неконтролируемых исследований по июль 2022 года [91]. У критически больных пациентов с ОРДС, кому требовалась ИВЛ, лечение кортикостероидами значительно снижало летальность в сравнении со стандартным лечением. У пациентов, не нуждавшихся в кислородной терапии, использование кортикостероидов увеличивало летальность в 2 из 3 сравнений. Клиническое прогрессирование заболевания (потребность в ИВЛ или лечение в ОРИТ) чаще наблюдалось среди пациентов контрольной группы в сравнении с группой лечения кортикостероидами (9 из 14 сравнений). Как итог, недавний обзор показал, что лечение низкими дозами кортикостероидов ассоциировано со снижением летальности у пациентов с тяжелым COVID-19 [188]. Низкие дозы кортикостероидов также могут быть полезны тяжелобольным пациентам с септическим шоком и ОРДС.

Многие страны опубликовали национальные руководства по лечению COVID-19, основанные на фактических данных. Из-за большого количества новых клинических исследований ежедневные схемы лечения часто обновлялись, и клиницисты вынуждены были идти в ногу с текущими рекомендациями. Это показывает, что степень неопределенности в отношении острой дыхательной недостаточности, связанной с тяжелой COVID-19–пневмонией, столь же высокая, как и у пациентов, страдающих от ОРДС других причин [100]. Было несколько областей, где клинический консенсус отсутствовал, в первую очередь это касалось назначения кортикостероидов. Внутривенное или пероральное лечение кортикостероидами было рекомендовано или предлагалось использовать в 14 из 32 национальных и международных клинических руководств по фармакологическому лечению госпитализированных пациентов с COVID-19 вплоть до марта 2021 года [27]. В другом отчете был проведен поиск и анализ репрезентативных национальных и международных руководств по диагностике и лечению COVID-19, опубликованных по апрель 2021 года [237]. Кортикостероиды были рекомендованы к назначению в 9 и не были рекомендованы в 5 из 39 руководств. Еще в одном исследовании был дан обзор

значимости и методологического качества национальных и международных руководств по лечению тяжелобольных пациентов с COVID-19, опубликованных по ноябрь 2021 года [19]. Во всех руководствах были даны рекомендации по назначению дексаметазона при тяжелой форме COVID-19 пациентам, нуждавшимся в кислородной терапии, но авторы подчеркнули, что многие рекомендации были основаны на недостаточных доказательствах, а некоторые были противоречивыми. Клинические рекомендации, выпущенные международными и национальными научными, правительственными и неправительственными организациями на ранней стадии пандемии COVID-19 по март 2020 года, были оценены на доступность, качество и инклюзивность [246]. В 13 из 18 руководств применение кортикостероидов при COVID-19 было настоятельно не рекомендовано. В целом, общее качество клинических рекомендаций было низким, и связи между фактическими данными и рекомендациями были ограничены. Также рекомендации по COVID-19 показали отсутствие инклюзивности в отношении уязвимых групп пожилых людей и пациентов с коморбидными заболеваниями, которые были лишь поверхностно охвачены в руководствах или вообще не упоминались. Оценка инклюзивности и качества рекомендаций по лечению гриппа, опубликованных по июнь 2022 г., показала отсутствие рекомендаций по использованию кортикостероидов в 30 из 48 руководств, ограниченные рекомендации предоставили 15% руководств и 23% руководств рекомендовали не использовать кортикостероиды [224]. Учитывая тот факт, что первые версии национального руководства по COVID-19 [1] были опубликованы в 2000 году, эти различия весьма примечательны. Этому есть несколько объяснений: реализация результатов последних исследований может быть затруднена при наличии установленных протоколов лечения. Во время пандемии ощущалась высокая нагрузка на систему здравоохранения не только из-за требований ухода за тяжелобольными пациентами, но и из-за психологического бремени и экономических проблем [45, 60, 108, 259].

Что касается режима дозирования кортикостероидов, то низкие дозы гидрокортизона не приводили к значительному снижению неэффективности

лечения, определенной как смерть или стойкая респираторная поддержка, у пациентов с острой дыхательной недостаточностью, связанной с COVID-19 [126]. В другом исследовании раннее применение низких и умеренных доз метилпреднизолона короткой продолжительности могло оказаться точным иммуномодулирующим лечением и принесло пользу пациентам с тяжелой формой COVID-19 до доступности проверенной противовирусной терапии или введения вакцины [189]. Также результаты РКИ пациентов с тяжелой COVID-19–пневмонией показали, что высокие дозы дексаметазона существенно не улучшили 60-дневную выживаемость [156]. В РКИ RECOVERY были сравнены высокие дозы дексаметазона (20 мг ежедневно в течение 5 дней, затем 10 мг ежедневно в течение еще 5 дней) со стандартными дозами (6 мг ежедневно в течение 10 дней или до выписки) у 1272 госпитализированных пациентов, которые находились в состоянии гипоксии, но не нуждались в ИВЛ [114]. 28-дневная летальность была выше среди пациентов, леченных высокими дозами, чем среди пациентов, получавших стандартные дозы: 19% против 12% ($p = 0,001$). В интернациональном многоцентровом РКИ COVID STEROID 2 среди 971 взрослого пациента с подтвержденным COVID-19 и тяжелой гипоксемией, лечение дексаметазоном 12 мг/сутки в сравнении с 6 мг/сутки в течение 10 дней не приводило к статистически значимому увеличению продолжительности жизни без протезирования органных дисфункций (ИВЛ, механическая поддержка кровообращения или заместительная почечная терапия) [124]. Тем не менее, исследование было, возможно, недостаточно мощным, чтобы выявить существенную разницу. При байесовском анализе РКИ COVID STEROID 2 клинически значимая разница в количестве дней жизни без жизнеобеспечения была определена как минимум 1 день [187]. С вероятностью 64% это было верно для тех пациентов, кто получал 12 мг дексаметазона. Кроме того, была 94% вероятность того, что пациенты, получавшие 12 мг дексаметазона, были живы без жизнеобеспечения на 28-й день. Клинически значимая разница в 28-дневной летальности была определена не менее 2% (50 пациентов, которых необходимо лечить). Те пациенты, кто получал 12 мг дексаметазона, достигли этого порога с

вероятностью 81%. Анализ данных о 90-дневных исходах у 967 пациентов с использованием байесовских моделей с различными анализами чувствительности показал, что скорректированная средняя разница в днях жизни без жизнеобеспечения на 28-й день составила 1,3 дня (95% достоверный интервал от -0,3 до 2,9; 94,2% вероятность пользы). Вероятность пользы в днях жизни без жизнеобеспечения и днях жизни вне больницы на 90-й день составляла 85% и 95,7% соответственно. В итоге, авторы обнаружили высокую вероятность пользы и низкую вероятность клинически значимого вреда при лечении дексаметазоном в дозе 12 мг по сравнению с 6 мг в сутки по всем исходам до 90 дней. Таким образом, в РКИ COVID STEROID 2 абсолютная краткосрочная летальность от применения 12 мг дексаметазона в сравнении с 6 мг была почти идентичной (4,5%), и статистически значимо не отличалась на основе частотной модели.

Реакция организма на COVID-19 может быть про- и противовоспалительной [173, 231, 247]. Гипервоспалительный паттерн ОРДС при тяжелом COVID-19 подтверждается повышенным уровнем интерлейкина-6 [131, 229]. Ранее было показано, что дексаметазон может усугублять гипервоспалительную реакцию организма [87, 93, 174]. В отсутствие стандартного определения гипервоспаления, некоторые биомаркеры продемонстрировали отклонения, соответствующие этому состоянию [43, 103, 109, 180, 223]. Более ранние исследования сообщали о повышении биомаркера воспаления СРБ у пациентов с SARS-CoV-2 [77]. С-реактивный белок является системным маркером острой фазы ответа при воспалении, повреждении тканей и инфекции [256]. Повышенные уровни биомаркера СРБ связаны с прогрессированием дыхательной недостаточности, клиническим ухудшением и высокой летальностью [43].

1.5. Заключение

Таким образом, летальность от COVID-19 характеризуется резким увеличением после 60 лет. С возрастом происходит снижение контроля гликемии и увеличение риска смерти от COVID-19, но как эти переменные коррелируют, еще не оценено. Хотя ассоциация очевидная, она не доказывает причинно-

следственную связь, и экспоненциальное увеличение риска смерти с возрастом, скорее всего, связано с сочетанием множества факторов, в том числе с коморбидными заболеваниями.

Терморегуляторный ответ является отражением реакции иммунологической и других систем организма, а измерение температуры тела может дать ключевую информацию о том, как организм реагирует воспалением на инфекционный агент.

Обзор литературы подтверждает гипотезу о нарушении регуляции уровня глюкозы как распространенном факторе риска неблагоприятного исхода от COVID-19 и подчеркивает необходимость эффективного мониторинга гликемии у пациентов с тяжелой COVID-19–пневмонией, чтобы улучшить исходы у независимо от статуса сахарного диабета [33]. На сегодняшний день лишь в единичных исследованиях было оценено, может ли вариабельность гликемии быть фактором риска тяжелой формы COVID-19 независимо от статуса сахарного диабета. Поскольку пациенты с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией требуют длительной респираторной поддержки, в недавно опубликованных исследованиях было предложено наравне с суточными значениями использовать вариабельность гликемии в качестве предикторов исходов [148].

Недавние исследования выявили ярко выраженные воспалительные паттерны тяжелой COVID-19–пневмонии и показали эффективность кортикостероидов в снижении летальности, особенно у критически больных пациентов, нуждавшихся в респираторной поддержке [187, 189]. Хотя лечение кортикостероидами ассоциируется с улучшением исходов при тяжелой COVID-19–пневмонии, идеальная дозировка, старт и длительность лечения остается неопределенным при использовании независимо от индивидуальной воспалительной реакции [101]. В ходе пандемии мы стали свидетелями изменений в стандартах оказания медицинской помощи. Возможно, что широкомасштабное лечение дексаметазоном способствовало изменению профиля воспаления и температурного паттерна, но возможно, что это произошло из-за изменений клинической практики, демографии пациентов и самого возбудителя. На

сегодняшний день задача состоит в том, чтобы использовать преимущества кортикостероидов и уменьшать побочные эффекты, тем самым минимизируя летальность и сокращая время лечения [157, 210].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Протокол исследования

2.1.1. Дизайн исследования

Это проспективное контролируемое исследование было проведено в Республиканской клинической инфекционной больнице и Клинической больнице скорой медицинской помощи (г. Уфа, Республика Башкортостан) с марта 2020 г. по май 2022 г. Вид медицинской помощи – специализированная; форма медицинской помощи – экстренная; условия медицинской помощи – стационарные. Поскольку в нашем исследовании запрашивались только не идентифицированные записи пациентов и не проводился поиск, хранение, сбор, использование или передача индивидуально идентифицируемых данных, письменное информированное согласие не запрашивалось. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 10 от 15 декабря 2021 г.

В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет с: (1) вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2: высокое подозрение (клинические и рентгенологические [очаговое затемнение или инфильтрат на рентгенограмме или мульти спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ)] особенности, эпидемиологический анамнез, отсутствие другой инфекции) или подтвержденное положительным тестом полимеразной цепной реакции (ПЦР-тест) на SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки, или аспирате из нижних дыхательных путей; (2) госпитализированные в ОРИТ с острой дыхательной недостаточностью: сатурация крови кислородом (SpO_2) менее 90% при дыхании комнатным воздухом или SpO_2 менее 95% при вдыхании 2 л кислорода через назальные канюли.

Стандартное определение случая заболевания COVID-19:

1. Подозрительный на COVID-19 случай. Клинические проявления острой

респираторной инфекции: температура тела более 37,5°C и один или более из следующих признаков: (1) кашель; (2) одышка; (3) дискомфорт в грудной клетке; (4) SpO₂ менее 95%; (5) боль в горле; (6) заложенность носа или умеренная ринорея; (7) нарушение или потеря обоняния и/или вкуса; (8) конъюнктивит; (9) слабость; (10) мышечные и/или головные боли; (11) тошнота/рвота и/или диарея; (12) кожная сыпь; (13) отсутствие других известных причин, которые объясняют клиническую картину вне зависимости от эпидемиологического анамнеза.

2. Вероятный (клинически подтвержденный) случай COVID-19. Вышеперечисленные п.п. (1–13) + (14) наличие хотя бы одного из эпидемиологических признаков:

- Возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до появления симптомов;
- Наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицом, находящимся под наблюдением по COVID-19, который в последующем заболел или у которого лабораторно подтвержден диагноз COVID-19;
- Наличие профессиональных контактов с лицами, у которых выявлен подозрительный или подтвержденный случай заболевания COVID-19;
- Наличие клинических проявлений в сочетании с характерными изменениями в легких по данным МСКТ вне зависимости от наличия и результатов однократного ПЦР-теста и эпидемиологического анамнеза;

3. Подтвержденный случай COVID-19:

- Положительный результат лабораторного исследования мазка из ротоглотки или мокроты из верхних дыхательных путей на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа вне зависимости от клинических проявлений.

В исследование не были включены следующие пациенты:

1. Имевшие рефрактерный септический шок, определяемый как потребность в дозе норэпинефрина или эквивалента более 0,1 мкг/кг/мин или использование двух и более вазопрессоров. Пациенты без признаков недостаточности кровообращения на момент госпитализации, состояние которых потребовало применения сосудосуживающих средств после начала респираторной поддержки, были включены в исследование при условии, что: (1) недостаточность кровообращения обусловлена воздействием ИВЛ и/или седативных препаратов; (2) уровень лактата в сыворотке крови менее 4 ммоль/л; (3) доза адреналина или норадреналина менее 0,25 мкг/кг/мин.
2. В отсутствии данных физикального обследования и/или жизненно важных характеристик в 2 и более временных точках наблюдения подряд или в 3 и более временных точках в течение всего периода исследования.
3. Имевшие лейкопению менее 1000/мм или нейтропению менее 500/мм и ВИЧ-положительный результат; надпочечниковую недостаточность; недавнюю или перенесенную в прошлом трансплантацию костного мозга или органов; предшествующее госпитализации лечение кортикостероидами в течение более 30 дней или другими иммуносупрессивными препаратами.

2.1.2. Определение коморбидных заболеваний и их сочетаний

Пациенты были обследованы на наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, сердечной аритмии, заболеваний сердца, легких, почек, печени и злокачественных новообразований. Мы связывали конкретное сопутствующее заболевание с пациентом при условии госпитализация за последние 5 лет с конкретным кодом Международной классификации болезней 10 пересмотра. Артериальная гипертензия была определена, когда систолическое артериальное давление (АД) превышало 140 мм рт. ст. и/или диастолическое (АД) превышало 90 мм рт. ст. Впервые выявленный сахарный диабет был определен при уровне ГКН более или равном 7 ммоль/л или уровне ППГ более или равном 11,1 ммоль/л или уровне гликированного гемоглобина более или равном

6,5%. Заболевание сердца было определено при наличии сердечной аритмии, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, перенесенного инфаркта миокарда. Заболевание легких было определено при наличии бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких. Хроническое поражение печени определяли при повышенном уровне сывороточной АЛТ и сывороточной щелочной фосфатазы. Хроническую болезнь почек диагностировали по классификации Kidney Disease Improving Global Outcomes [186]. Злокачественные новообразования определяли с учетом стадии онкологического процесса и методов специфической терапии за последний год. С целью классификации количества и тяжести коморбидных заболеваний с точки зрения оценки риска смерти использовали взвешенный индекс Charlson [22].

2.1.3. Определение тяжести состояния

Тяжесть состояния пациентов с COVID-19–пневмонией определяли в соответствии с методическими рекомендациями [11]. Клиническими признаками среднетяжелого течения заболевания определяли как минимум два из следующих критериев:

1. Температура тела более 38°C.
2. Частота дыхательных движений (ЧДД) более 22 вдохов в минуту.
3. Одышка при физической нагрузке.
4. SpO₂ менее 95%.
5. Гемодинамические показатели: систолическое АД 100–130 мм рт. ст., диастолическое АД 60–90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 60–90 ударов в минуту.
6. Изменения при МСКТ, типичные для вирусного поражения.
7. Уровень СРБ более 10 мг/л.

Клиническими признаками тяжелого течения заболевания определяли как минимум один из следующих критериев:

1. Индекс тяжести пневмонии Pulmonary Severity Index (PSI) [23] более 130.
2. Потребность в высокопоточной кислородной терапии со значением фракции

вдыхаемого кислорода (FiO_2) более 50% и соотношением парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) к FiO_2 менее 300 мм рт. ст. Пациенты всегда классифицировались с использованием худшего значения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ мм рт. ст. соответствующего календарного дня.

3. Потребность в неинвазивной или искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха более 5 см вод. ст. по поводу острой дыхательной недостаточности была определена как потребность в непрерывном положительном давлении в дыхательных путях или двухуровневом положительном давлении в дыхательных путях (неинвазивная вентиляция) или ИВЛ, не включая системы низко потоковой кислородной терапии, такие как маска Вентури или носовая канюля.

Альтернативно, тяжелобольных пациентов диагностировали при наличии любого из критериев:

1. Затрудненное дыхание с ЧДД более 30 вдохов в минуту.
2. SpO_2 менее 93% в состоянии покоя.
3. Соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ менее 200 мм рт. ст.
4. Пациенты с явным прогрессированием поражения легких более 50% в течение 24–48 часов.
5. Пациенты с дыхательной недостаточностью, требующей ИВЛ, или шоком или органной недостаточностью, требующей госпитализации в ОРИТ, были классифицированы как критические случаи.

Оценку Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA) для определения тяжести дисфункции органов выполняли на момент госпитализации в ОРИТ.

Следующие лабораторные биомаркеры были выбраны для классификации гипервоспаления и дисфункции систем-мишеней:

- Гипервоспаление – СРБ, прокальцитонин, абсолютное количество и фракции лейкоцитов, ферритин;
- Дисфункция систем-мишеней – креатинин, общий билирубин, фибриноген, Д-димер, тромбоциты, тропонин, лактат.

2.1.4. Лечебные мероприятия

В исследуемом периоде всем пациентам была проведена патогенетическая интенсивная терапия, представленная во временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Версия 3 от 03.03.2020) [2], действовавших на момент проведения исследования, также в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, стандартами оказания медицинской помощи, приказами медицинского учреждения и настоящим протоколом. Пациенты получали стандартную медицинскую помощь, состоящую из респираторной поддержки от высокопоточной кислородной терапии до неинвазивной или искусственной вентиляции легких; противовирусных препаратов; иммуномодулирующих агентов включая кортикостероиды и моноклональные антитела; сахар снижающих препаратов; вазопрессорной поддержки и заместительной почечной терапии при необходимости.

Измерения температуры тела и уровней биомаркеров воспаления и органной дисфункции проводили на момент госпитализации в ОРИТ и далее ежедневно в течение первых 5 суток лечения. Измерения уровней глюкозы в образцах крови проводили на момент госпитализации в ОРИТ и далее ежедневно с помощью стандартного утреннего биохимического анализа крови натощак и 3 раза в день в течение первых 5 суток лечения. Всего было проведено 1550 измерений уровня глюкозы, большинство (67%) были измерениями капиллярной глюкозы, остальные были венозными образцами. Фиксировали максимальное и среднее суточное значение уровня гликемии (среднее арифметическое всех зарегистрированных значений) для каждого пациента. Показатель вариабельности гликемии (ПВГ) в течение первых 5 суток лечения рассчитывали, как абсолютная разница между уровнем гликемии утром текущего дня и уровнем гликемии утром следующего дня. Итоговый ПВГ для каждого пациента рассчитали, как медиану значений за каждый день наблюдения. Пороговое значение ПВГ определили

эмпирически на основании результатов ранее опубликованных исследований [159, 147, 196]. Измерения уровней биомаркера СРБ в образцах крови проводили на момент госпитализации в ОРИТ и далее ежедневно в течение первых 5 суток лечения.

Всем пациентам с гипергликемией на момент госпитализации в ОРИТ проводили коррекцию глюкозы крови до целевого уровня с использованием скользящей шкалы инсулина. Эпизоды гипогликемии немедленно купировали, чтобы обеспечить повышение уровня глюкозы в крови до безопасного уровня и устранения 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 не менее 5,6 ммоль/л. Вмешательство повторяли в случае, если безопасный уровень гликемии не был достигнут.

Алгоритм дозирования дексаметазона под контролем биомаркера СРБ был усовершенствован нами на основе ранее проведенных исследований [125]:

- Если уровень СРБ был более 200 мг/л, то пациент получал 0,3 мг/кг дексаметазона;
- Если уровень СРБ находился в пределах от 151 до 200 мг/л, то пациент получал 0,15 мг/кг дексаметазона;
- Если уровень СРБ составлял от 101 до 150 мг/л, то пациент получал 0,1 мг/кг дексаметазона;
- Если уровень СРБ составлял от 50 до 100 мг/л, то пациент получал 0,05 мг дексаметазона;
- Если уровень СРБ был менее 50 мг/л или если общее состояние пациента в течение первых 4 суток лечения улучшилось в достаточной степени, чтобы рассмотреть вопрос о переводе из ОРИТ, то назначение дексаметазона прекращали. Для этого должны были присутствовать следующие критерии: спонтанное дыхание или кислородная терапия пациента; соотношение PaO_2/FiO_2 более 200 мм. рт. ст.; оценка органной недостаточности SOFA на 5 сутки равно или менее баллам SOFA на момент госпитализации.

2.1.5. Определения исходов

Пациенты находились в стационаре до тех пор, пока у них не было двух отрицательных результатов ПЦР-теста мазка из ротоглотки, повторенных дважды с интервалом не менее 24 часов. Выписанные пациенты были определены как те, кто был выписан домой, в дома престарелых или реабилитационные учреждения. Первичной конечной точкой исследования была смерть пациента в стационаре. Вторичной конечной точкой была длительность лечения в ОРИТ.

2.1.6. Сбор данных

На момент госпитализации в ОРИТ измеряли основные клинические показатели, проводили физикальный осмотр, оценивали самочувствие, регистрировали жалобы. Далее мониторинг показателей проводили не реже одного раза в день. Обнаружение каких-либо значительных клинических изменений влекло за собой дополнительное обследование. Общий анализ крови, коагуляционные тесты, включая Д-димер, измерение функции почек и уровней прокальцитонина, ферритина и ЛДГ выполняли каждые 24 часа или чаще, если были значительные клинические изменения. Стандартизированный шаблон использовали для ежедневной записи клинических показателей и лечения. Контрольные значения для нормальных диапазонов лабораторных исследований соответствовали значениям, используемым больничной лабораторией. Рентгенографию/МСКТ органов грудной клетки проводили через 48 часов или чаще в случае значительного клинического ухудшения состояния. На момент госпитализации, следующие демографические, клинические, лабораторные характеристики пациентов и данные о приеме лекарств были получены из медицинской информационно-аналитической системы ПроМед (Рисунок 1):

1. Демографические и антропометрические данные: возраст, пол, рост, масса тела, ИМТ.
2. Коморбидные заболевания и индекс коморбидности Charlson.

3. Дата начала настоящего заболевания, текущей госпитализации и начала респираторной поддержки.
4. Индекс PSI и шкала SOFA.
5. Клинические характеристики: среднее АД (САД), ЧСС, ЧДД, температура тела, SpO₂ и анализы крови: общий анализ, коагулограмма, включая Д-димер, функцию почек, уровни прокальцитонина, ферритина, ЛДГ, газы артериальной крови.
6. Рентгенография/МСКТ органов грудной клетки.
7. Параметры дыхания и оксигенации для пациентов на респираторной поддержке: частота дыханий, тип кислородного устройства, поток кислорода, неинвазивная или искусственная вентиляция легких, FiO₂.

В течение периода наблюдения следующие параметры были извлечены из электронных медицинских карт пациентов для каждого дня:

1. Перевод из ОРИТ и выписка из стационара.
2. Параметры дыхания: FiO₂, PaO₂ и SpO₂ и респираторной поддержки: высокопоточная кислородная терапия, неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ.
3. Лекарственные препараты: противовирусные, иммуномодулирующие, сахар снижающие, вазоактивные.
4. Клинические характеристики.

В конце пребывания в ОРИТ были получены следующие параметры:

1. Клинические характеристики.
2. Последовательная оценка органной недостаточности(шкала SOFA).
3. Параметры оксигенации и дыхания для пациентов без респираторной поддержки: ЧДД, поток кислорода, FiO₂.
4. Лечение было завершено при переводе из ОРИТ и выписке из стационара.

Процедура	До включения в исследование	Дни лечения					Конец наблюдения
		Д ₁	Д ₂	Д ₃	Д ₄	Д ₅	
Критерии включения / невключения	√	√	√	√	√	√	
Демографические данные и коморбидные заболевания	√						
Антропометрические данные (рост, масса тела, ИМТ)	√						
ПЦР-тест	√						
Клинические характеристики	√	√	√	√	√	√	√
Газы артериальной крови (соотношение PaO ₂ /FiO ₂)	√	√	√	√	√	√	√
Параметры дыхания и респираторной поддержки	√	√	√	√	√	√	√
Биомаркеры воспаления и дисфункции систем-мишеней	√	√	√	√	√	√	√
Глюкоза крови	√	√	√	√	√	√	
Рентгенография/МСКТ органов грудной клетки		√		√		√	
Индекс PSI	√						
Шкала SOFA	√	√	√	√	√	√	√
Сахар снижающие препараты (да/нет/доза)	√	√	√	√	√	√	√
Вазоактивные препараты (да/нет/доза)	√	√	√	√	√	√	√
Кортикостероиды (да/нет/доза)		√	√	√	√	√	

Примечание. Д – день; ИМТ – индекс массы тела; МСКТ – мульти спиральная компьютерная томография; ПЦР – полимеразная цепная реакция; FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови; PSI – PulmonarySeverityIndex; SOFA – SequentialOrganFailureAssessment.

Рисунок 1 – График проведения процедур исследования

2.2. Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполнили с использованием программного пакета MedCalc (v 11.3.1.0, Бельгия) в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований. Нормальность распределения количественных признаков оценивали критерием Колмогорова-Смирнова. Непрерывные переменные представлены как медиана (25%–75% межквартильный разброс [МКР]); категоризованные переменные представлены как абсолютное значение n и относительная частота (%); операционные характеристики представлены как отношение рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Достоверность различий между непараметрическими критериями оценивали с помощью u -теста Манна-Уитни. Категоризованные переменные сравнивали с помощью χ^2 -теста Пирсона или точного ϕ -теста Фишера. Различия между парными измерениями вычисляли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Критическое значение двустороннего уровня значимости p принимали равным 5%. Относительную силу взаимосвязи между фактором риска и исходом определяли с помощью логистического регрессионного анализа. Рассчитывали оценки выживаемости Каплана-Мейера и использовали логарифмический ранговый тест для сравнения групп по выживаемости. Моделирование влияния суточных измерений и временных трендов факторов риска на выживаемость пациентов оценивали с помощью однофакторных регрессионных моделей. Были оценены 26 физиологических переменных: САД, ЧСС, ЧДД, температура тела, SpO_2/FiO_2 , гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, лимфоциты, нейтрофилы, тромбоциты, глюкоза, натрий, калий, креатинин, билирубин, АЛТ, аспартатаминотрансфераза (АСТ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, Д-димер, общий белок, альбумин, прокальцитонин, СРБ. Каждая модель включала один из параметров в качестве зависимой переменной, а клинический исход пациента считался независимой переменной. Проводили анализ площади под кривой операционных

характеристик (AUC ROC), демонстрирующей ценность различных предикторов в прогнозировании риска смерти. Оптимальные пороговые значения определяли с помощью индекса Йодена по максимальному значению пары чувствительность (истинно-положительная частота) и 1-специфичность (ложноположительная частота).

2.3. Разделение пациентов на группы

В исследование были последовательно включены 135 взрослых пациентов с коморбидными заболеваниями и лабораторно подтвержденным COVID-19, госпитализированных в ОРИТ. Из исследования были исключены пациенты, которые были переведены в другую больницу ($n = 5$) или умерли ($n = 5$) в первые 24 часа госпитализации, таким образом, 125 пациентов были включены в окончательный анализ. Характеристики демографических, антропометрические и анамнестические данных популяции пациентов представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Демографические, антропометрические и анамнестические характеристики пациентов

Характеристики	Значения
Возраст, лет	68,1 (53,7–79,2)
Пол, мужской/женский	64/61
Рост, см	165,0 (160,0–171,0)
Масса тела, кг	76,0 (65,0–87,7)
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	27,9 (24,3–31,3)
Индекс Charlson, баллы	3,6 (1,8–5,5)

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР).

В общей популяции пациентов медиана возраста составляла 68 лет, самому младшему пациенту было 30 лет, самому старшему 89 лет; больше половины пациентов были мужчины. Медиана индекса массы тела составляла $27,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ с минимальным индексом массы тела $17,8 \text{ кг}/\text{м}^2$, максимальным – $39,3 \text{ кг}/\text{м}^2$.

Характеристики коморбидных заболеваний в общей популяции пациентов представлены на Рисунке 2.

Артериальная гипертензия	7								
Сахарный диабет	21	2							
Ожирение	21	11	13						
Аритмия	16	8	9	0					
Сердце	39	14	18	17	0				
Легкие	12	5	8	5	8	3			
Почки	7	5	6	3	5	2	0		
Печень	5	3	4	0	1	3	2	2	
Опухоли	4	2	4	3	4	3	1	1	2
Артериальная гипертензия	Сахарный диабет	Ожирение	Аритмия	Сердце	Легкие	Почки	Печень	Опухоли	

Примечание. Указано количество пациентов.

Рисунок 2 – Характеристики коморбидных заболеваний

По крайней мере одно заболевание было зарегистрировано у 29 пациентов, чаще всего ожирение (44,8%) и артериальная гипертензия (24,1%). У остальных пациентов было зарегистрировано от 2 до 7 (всего 220) заболеваний, в среднем 2,29 заболеваний на одного пациента. Артериальная гипертензия была наиболее распространенным сочетанным коморбидным заболеванием (54,4%), за которым

следовали заболевания сердца (34,4%), ожирение (35,2%), сахарный диабет (21,6%). Артериальная гипертензия также сочеталась с наибольшим количеством коморбидных заболеваний, чаще всего с заболеваниями сердца (33,6%), ожирением и сахарным диабетом (поровну по 18,1%). Заболевания сердца чаще всего сочетались с ожирением (15,5%) и сердечной аритмией (14,6%). Ожирение и сахарный диабет сочетались в 9,5% случаев коморбидных заболеваний.

Исходя из исхода лечения тяжелой COVID-19–пневмонии, пациентов разделили на две группы: выживших ($n = 55$) и умерших ($n = 70$). Исходя из температурных паттернов, пациентов разделили на три группы: Ia (нормотермия, $n = 44$) – пациенты с температурой тела от $36,5^{\circ}\text{C}$ до $38,3^{\circ}\text{C}$; Ib (гипертермия, $n = 62$) – пациенты с температурой тела более $38,3^{\circ}\text{C}$ более 72 часов; Ic (гипотермия, $n = 19$) – пациенты с температурой тела менее $36,5^{\circ}\text{C}$. В исследование вариабельности гликемии включили 100 пациентов. Исходя из уровней ПВГ, пациентов разделили на две группы: IIa ($n = 58$) – пациенты с ПВГ менее 2,0 ммоль/л и IIb ($n = 42$) – пациенты с ПВГ более или равно 2,0 ммоль/л. В исследование персонифицированного подхода к лечению дексаметазоном включили 58 пациентов. Исходя из режима дозирования дексаметазона, пациентов разделили на две группы: IIIa ($n = 28$) – дозировка и продолжительность лечения дексаметазоном определялась на основе временных методических рекомендаций и IIIb ($n = 30$) – дозировка и продолжительность лечения дексаметазоном определялась индивидуально под контролем суточного уровня биомаркера СРБ.

ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ТЯЖЕЛОЙ COVID-19– ПНЕВМОНИЕЙ

3.1. Демографические, антропометрические и анамнестические характеристики выживших и умерших пациентов

Демографические, антропометрические и анамнестические характеристики пациентов представлены в Таблице 2. Между группами пациентов были выявлены статистически значимые различия по возрасту ($p = 0,001$) и индексу массы тела ($p = 0,037$).

Таблица 2 – Демографические, антропометрические и анамнестические характеристики выживших и умерших пациентов

Характеристики	Выжившие пациенты	Умершие пациенты	p
Возраст, лет	63,0 (48,7–76,4)	72,1 (57,7–81,4)	*0,001
Пол, мужской/женский	27/28	37/33	**0,674
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1 (23,4–34,8)	27,1 (22,2–32,0)	*0,037
Индекс Charlson, баллы	3,3 (1,5–5,0)	3,1 (1,2–4,8)	*0,755

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). * u-тест; ** χ^2 -тест.

3.2. Клинические и рентгенологические характеристики и лечебные мероприятия у выживших и умерших пациентов

Исходные клинические характеристики пациентов и рентгенологические находки в начале исследования и в динамике лечения представлены в Таблице 3. Между группами пациентов не было статистически значимых различий по симптомам заболевания и рентгенологической оценке площади поражения легких.

Таблица 3 – Клинические и рентгенологические характеристики выживших и умерших пациентов

Характеристики	Выжившие пациенты	Умершие пациенты	p
Лихорадка, n (%)	50 (90,9)	67 (95,7)	*0,279
Кашель, n (%)	52 (94,5)	67 (95,7)	*0,757
Одышка, n (%)	52 (94,5)	65 (92,8)	*0,702
Площадь поражения легких, %			
Включение в исследование	39,3 (19,3–59,3)	46,8 (21,8–71,8)	*0,335
Динамика лечения	64,9 (47,1–82,7)	62,0 (41,7–82,3)	**0,665

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). *u-тест; ** χ^2 -тест.

На Рисунке 3 показана продолжительность симптомов и сроков лечения выживших и умерших пациентов. Длительность лихорадки составляла 12,6 (7,8–14,5) дней, кашель сохранялся в течение 17,9 (13,0–25,6) дней. Время от начала заболевания до одышки составляло 7,1 (4,3–8,8) дней. Время от начала заболевания до ИВЛ составляло 17,5 (11,9–21,0) дней, от появления одышки до перевода на ИВЛ – 7,0 (3,0–9,5) дней. Длительность респираторной поддержки составляла 5 (3–19) дней. Длительность лечения в ОРИТ составляла у выживших пациентов 9,4 (4,7–24,0) дней, у умерших пациентов 7,5 (3,5–15,6) дней ($p = 0,502$). Длительность госпитализации составляла 19,5 (10,8–44,5) дней в диапазоне от 1 до 96 дней. Летальный исход наступал на 20 (12–25) сутки. Наиболее частой причиной смерти был синдром полиорганной недостаточности (46 пациентов; 65,7%), острая сердечно-сосудистая недостаточность (7 пациентов; 10,0%) и острая дыхательная недостаточность вследствие прогрессирования острого респираторного дистресс-синдрома (10 пациентов; 14,3%). Совокупное время наблюдения с момента госпитализации до перевода из ОРИТ или смерти составляло 2655 дней с медианой 22,1 (11,3–32,9 дней) пациентов-дней.

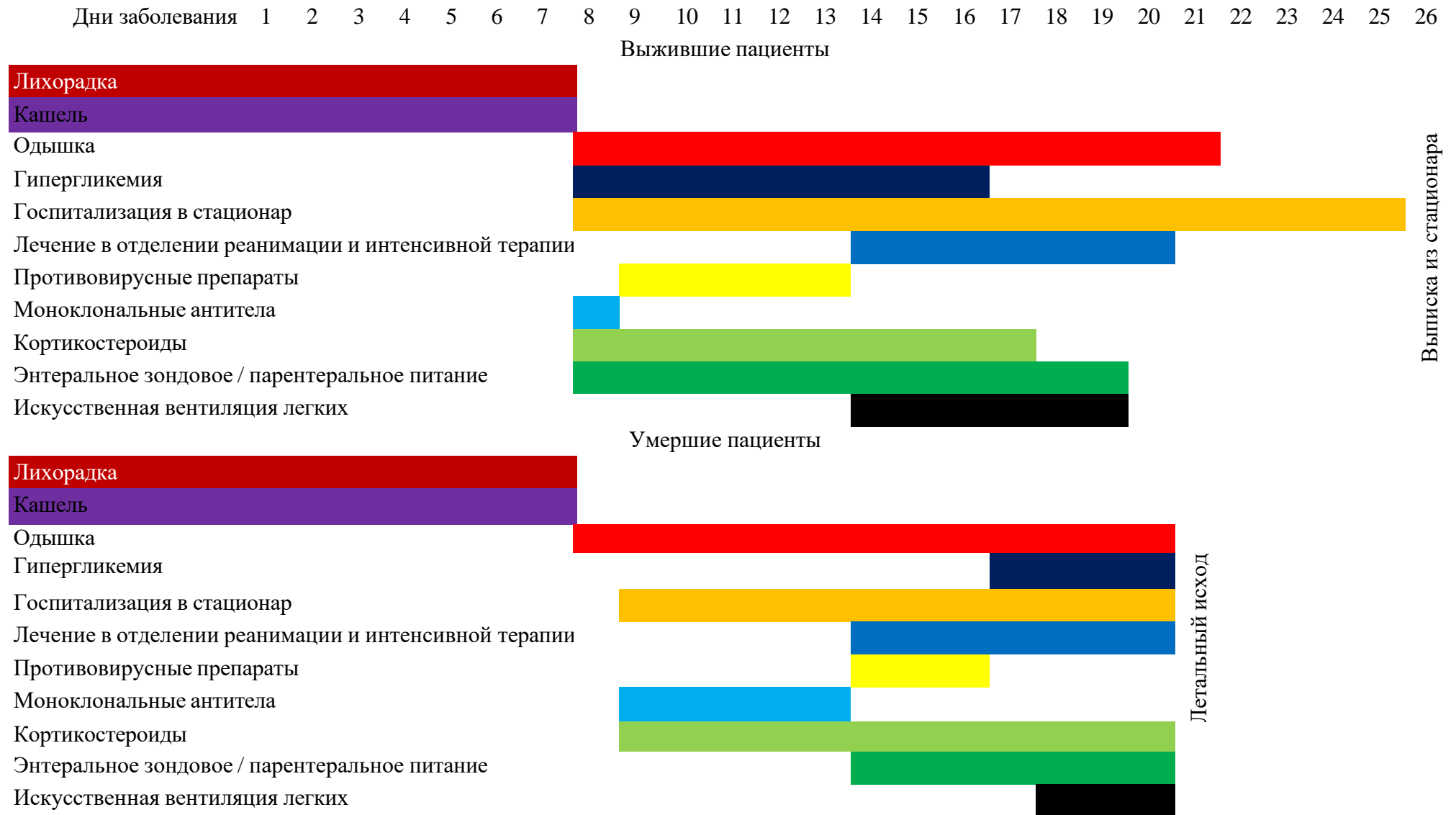


Рисунок 3 – Клиническое течение основных симптомов и лечебные мероприятия у выживших и умерших пациентов

Умершим пациентам статистически значимо чаще проводилась ИВЛ ($p = 0,001$) и статистически значимо реже назначались кортикостероиды ($p = 0,010$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Характеристики лечебных мероприятий и медикаментозной терапии выживших и умерших пациентов

Характеристики	Выжившие пациенты	Умершие пациенты	p
Лечебные мероприятия, n (%)			
Высокопоточная кислородная терапия	12 (21,8)	6 (8,6)	**0,038
Неинвазивная вентиляция легких	35 (63,6)	29 (41,4)	**0,014
ИВЛ	8 (14,6)	35 (50,0)	**0,001
Вазопрессорная поддержка	19 (34,5)	21 (28,0)	**0,437
Энтеральное / парентеральное питание	31 (56,4)	52 (69,3)	**0,138
Медикаменты, n (%)			
Противовирусные препараты	47 (85,5)	54 (77,1)	**0,238
Моноклональные антитела	13 (23,6)	20 (26,7)	**0,694
Кортикостероиды	55 (100,0)	62 (88,6)	**0,010

Примечание. ** χ^2 -тест. ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

3.3. Анализ выживаемости пациентов

Суточные значения 26 параметров с момента госпитализации и вплоть до начала ИВЛ у выживших и умерших пациентов представлены в Таблице 5 и Приложении А. Суточные значения двух лабораторных параметров были статистически значимо ассоциированы с повышенным риском смерти.

У умерших пациентов динамические показатели Д-димера и высокочувствительного прокальцитонина были достоверно выше на всем протяжении болезни в сравнении с группой выживших пациентов.

Таблица 5 – Клинические и лабораторные характеристики выживших и умерших пациентов

Характеристики	Временные точки						p
	Выжившие пациенты			Умершие пациенты			
	Госпитализация	Перевод в ОРИТ	Начало ИВЛ	Госпитализация	Перевод в ОРИТ	Начало ИВЛ	
Д-димер, нг/мл	1409 (365–3154)	1506 (419–2993)	1532 (1249–2782)	2453 (773–4133)	1850 (424–3274)	3031 (1759–4303)	*0,001 *0,203 ***0,001
Прокальцитонин, нг/мл	2,7 (0,7–8,1)	1,7 (0,9–5,5)	2,8 (0,8–8,8)	2,8 (0,8–6,7)	5,6 (2,2–17,9)	11,2 (4,5–17,9)	*0,932 *0,005 ***0,001

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). * u-тест; *** ANOVA-тест. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ЧДД – частота дыхательных движений.

В Таблице 6 представлены результаты ROC-анализа анамнестических, антропометрических, анамнестических, лабораторных и лечебных факторов выживаемости пациентов на момент госпитализации и в динамике лечения. Анализ ROC-кривых показал предельные значения пары чувствительности и специфичности для возраста пациентов старше 71 года (AUC ROC = 0,69) и длительности лечения кортикостероидами более 8 суток (AUC ROC = 0,80) (Рисунок 4). Длительность лечения кортикостероидами имела наибольшую площадь под кривой, что указывало на то, что данный параметр являлся лучшим маркером для стратификации пациентов по риску неблагоприятного исхода.

Прогностическая значимость остальных характеристик была статистически незначимой (Приложение Б).

Таблица 6 – Операционные характеристики ROC-кривых

Характеристики	AUC ROC	95% ДИ	p	Точка разделения	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)
Возраст, лет	0,69	0,61–0,78	0,001	71	0,57 (0,40–0,74)	0,76 (0,66–0,86)
Индекс массы тела, кг/м ²	0,61	0,51–0,69	0,047	29,8	0,57 (0,45–0,69)	0,60 (0,53–0,67)
Индекс Charlson, баллы	0,57	0,48–0,66	0,154	3,0	-	-
Кортикостероиды, сутки лечения	0,80	0,69–0,85	0,001	8	0,92 (0,80–0,99)	0,55 (0,48–0,71)
Д-димер, нг/мл	0,62	0,53–0,70	0,023	1600	0,53 (0,38–0,69)	0,70 (0,62–0,76)
Прокальцитонин, нг/мл	0,57	0,48–0,66	0,099	3,4	-	-

Примечание. Данные представлены как площадь под кривой операционных характеристик (AUC ROC) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Оценки выживаемости Каплана–Мейера показали статистически значимо большие риски смерти среди более старших пациентов, длительно лечившихся кортикостероидами и имевших более высокие уровни биомаркеров Д-димера и прокальцитонина (Таблица 7). Наибольшие риски смерти имели пациенты старше 71 года и те, кто получал лечение кортикостероидами более 8 суток (Рисунок 5). Индекс коморбидности Charlson не имел достоверного значения для вклада в повышение риска смерти в группах пациентов (Приложение В).

Таблица 7 – Сравнение кривых Каплана-Мейера

Характеристики	ОР	95% ДИ	p
Возраст >71 года	2,83	1,75–4,58	0,001
Индекс массы тела > 29,8 кг/м ²	1,60	1,07–2,66	0,044
Индекс Charlson > 3 баллов	1,35	0,69–2,64	0,310
Кортикостероиды > 8 суток лечения	3,67	2,24–6,00	0,001
Д-димер > 1600 нг/мл	2,09	1,16–3,78	0,010
Прокальцитонин > 3,4 нг/мл	2,19	1,24–3,89	0,003

Примечание. Данные представлены как отношение рисков (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ).

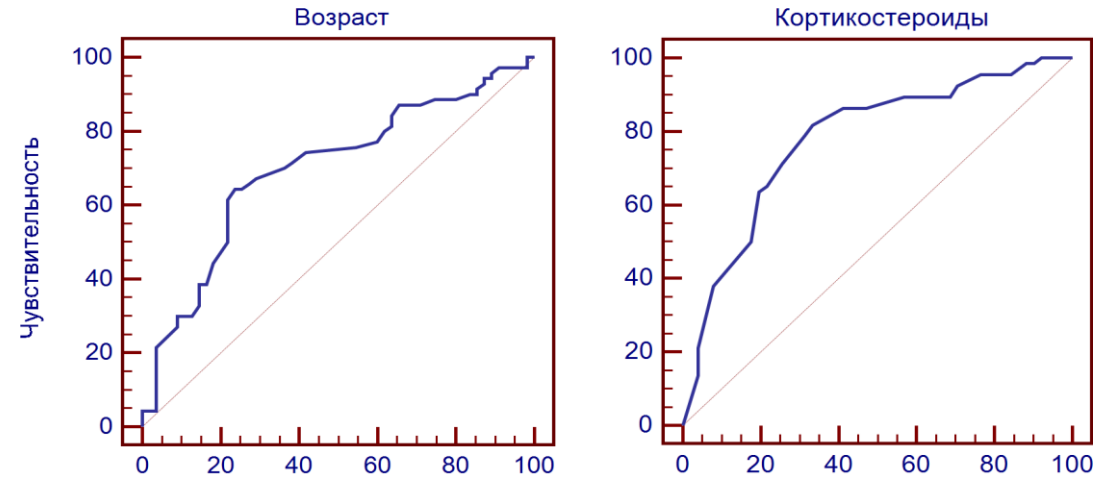


Рисунок 4 – Прогностическая ценность демографических и лечебных характеристик пациентов в оценке риска смерти

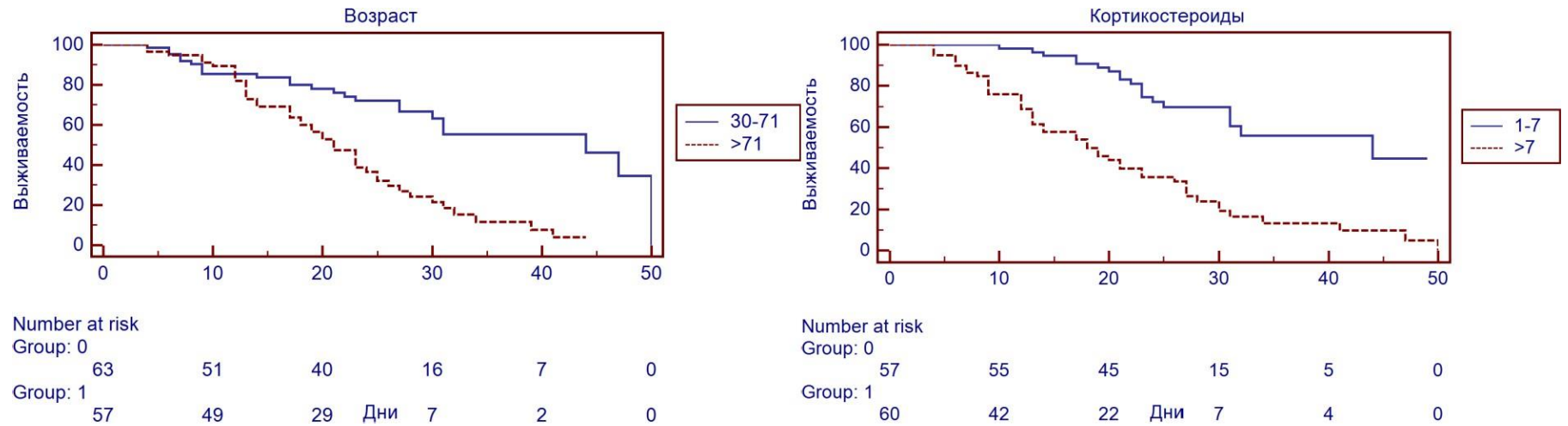


Рисунок 5 – Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от демографических и лечебных характеристик пациентов

3.4. Обсуждение

В нашем исследовании все пациенты были госпитализированы в ОРИТ из-за острой гипоксемической дыхательной недостаточности, которая требовала проведения респираторной поддержки в широком диапазоне от высоко-поточной кислородной терапии и неинвазивной вентиляции легких вплоть до ИВЛ. Потребность пациентов в ИВЛ составила 34,4%, что сопоставимо с ранее опубликованными данными других исследований, в которых приводятся данные по частоте использования ИВЛ от 15% до 71%, тогда как частота использования неинвазивной вентиляции легких (65,6%) в нашем исследовании была больше ранее цитированных – от 14% до 62% [57, 65, 66, 69, 70, 73].

Все пациенты имели по крайней мере одно коморбидное заболевание, что выше ранее опубликованных отчетов [65, 66, 73]. Артериальная гипертензия была наиболее частым коморбидным заболеванием, за которой следовали заболевания сердца, ожирение, сахарный диабет. В предыдущих отчетах описывались различные показатели летальности среди пациентов ОРИТ – от 16% до 78% [25, 51, 57, 58, 65, 68, 69, 70, 73, 74, 96, 97, 99, 104, 225, 240, 271]. В нашем исследовании летальность составила 56,0%, достигая 81,4% у пациентов на ИВЛ. Эти данные обосновывают длительное пребывание в ОРИТ и длительную потребность в респираторной поддержке у наших пациентов с тяжелой COVID-19–пневмонией.

Мы описали клинико-лабораторные параметры в зависимости от выживаемости госпитализированных пациентов с коморбидными заболеваниями, имевшими тяжелую острую дыхательную недостаточность, ассоциированную с тяжелой COVID-19–пневмонией. С целью выявления факторов риска смерти мы проанализировали суточные значения и временные тренды 26 клинико-лабораторных параметров, связанных с дисфункцией сердечно-сосудистой,

дыхательной, почечной, печеночной, свертывающей систем-мишеней и воспалением в первые 5 суток лечения и их взаимосвязь с выживаемостью. Мы выявили несколько явных факторов риска смерти у взрослых пациентов с коморбидными заболеваниями, которые были госпитализированы с тяжелой COVID-19–пневмонией, в частности, возраст старше 71 года был связан с более высоким риском смерти. Ранее сообщалось, что пожилой возраст являлся важным независимым предиктором смерти при эпидемиях SARS и MERS [214, 222]. Недавнее исследование подтвердило, что увеличение возраста было связано с увеличением риска смерти у пациентов с COVID-19 [70]. Результаты нашего исследования подтверждают, что летальность при тяжелой COVID-19–пневмонией у пациентов с коморбидными заболеваниями особенно высокая среди пожилых мужчин. Медиана возраста пациентов, госпитализированных в ОРИТ, составила 69,0 (59,7–79,2) лет, что свидетельствует о том, что сам по себе пожилой возраст являлся фактором риска для госпитализации в ОРИТ. Индекс коморбидности Charlson более 3 баллов не имел достоверного значения для вклада в повышение риска смерти в изучаемых группах пациентов.

В нашем исследовании факторов риска смерти два параметра (уровни Д-димера и прокальцитонина) показали статистически значимо большее различие при динамическом измерении между выжившими и умершими пациентами, чем их суточное значение. Величина влияния динамического измерения уровня Д-димера на риск смерти превышала суточное значение этого параметра в любой день измерения. Это подтверждает данные других исследований [63, 107, 131, 233, 267], что динамическое изменение клинико-лабораторных параметров на протяжении первых дней лечения отличается у выживших и умерших пациентов и что динамика переменных в процессе лечения более релевантная, чем их значение на момент госпитализации.

ГЛАВА 4. ТЕМПЕРАТУРНЫЕ ПАТТЕРНЫ ТЯЖЕЛОЙ COVID-19– ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

4.1. Демографические, антропометрические и анамнестические характеристики пациентов в группах температурных паттернов

Демографические, антропометрические и анамнестические характеристики пациентов представлены в Таблице 8. Между Ib и Ic группами были выявлены статистически значимые различия по возрасту ($p = 0,001$) и индексу массы тела ($p = 0,041$). Антропометрические и анамнестические характеристики пациентов были сравнимыми между группами.

Таблица 8 – Демографические, антропометрические и анамнестические характеристики пациентов в группах температурных паттернов

Характеристики	Группа Ia	Группа Ib	Группа Ic	p
Возраст, лет	60,3 (49,2–73,5)	58,2 (46,3–68,9)	69,5 (56,4–80,3)	* Ia-Ib 0,044 * Ib-Ic 0,001 * Ia-Ic 0,171
Пол, мужской/женский	20/24	34/28	10/9	** Ia-Ib 0,348 ** Ib-Ic 0,867 ** Ia-Ic 0,607
Индекс массы тела, кг/м ²	30,8 (27,2–39,9)	32,3 (28,5–39,1)	29,7 (27,3–31,7)	* Ia-Ib 0,510 * Ib-Ic 0,041 * Ia-Ic 0,715
Индекс Charlson, баллы	2,9 (1,1–4,7)	3,3 (1,9–5,1)	3,1 (1,5–4,2)	* Ia-Ib 0,548 * Ib-Ic 0,806 * Ia-Ic 0,829

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). *u-тест; ** χ^2 -тест.

4.2. Клинические, рентгенологические и лабораторные характеристики пациентов в группах температурных паттернов

Клинико-рентгенологические характеристики пациентов представлены в Таблице 9. Лихорадка и рентгенологическое прогрессирование заболевания статистически значимо чаще встречалось у пациентов с Ib группы в сравнении с пациентами Ia группы ($p = 0,001$ для обоих сравнений) и пациентами Ic группы ($p = 0,001$ и $p = 0,007$; соответственно). У пациентов Ic группы статистически значимо чаще развивалась гипоксемия в сравнении с пациентами Ia группы ($p = 0,034$).

Таблица 9 – Клинико-рентгенологические характеристики пациентов в группах температурных паттернов

Характеристики	Группа Ia	Группа Ib	Группа Ic	p
Лихорадка на момент госпитализации, n (%)	19 (43,2)	59 (95,2)	6 (31,6)	**Ia-Ib 0,001 **Ib-Ic 0,001 **Ia-Ic 0,392
Прогрессирование легочных инфильтратов, n (%)	11 (25,0)	44 (71,0)	7 (36,8)	**Ia-Ib 0,001 **Ib-Ic 0,007 **Ia-Ic 0,345
SpO ₂ /FiO ₂ , %	139,0 (104,9–163,2)	132,2 (97,4–170,5)	123,2 (96,4–131,4)	*Ia-Ib 0,595 *Ib-Ic 0,592 *Ia-Ic 0,034

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). *u-тест; ** χ^2 -тест. FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; SpO₂ – сатурация крови кислородом.

Лабораторные характеристики групп пациентов представлены в Таблице 10. Между группами были выявлены статистически значимые различия в уровнях биомаркеров воспаления и дисфункции систем-мишеней лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, С-реактивного белка, прокальцитонина, лактата, Д-димера.

Таблица 10 – Лабораторные характеристики пациентов в группах температурных паттернов

Характеристики	Группа Ia	Группа Ib	Группа Ic	p
Биомаркеры воспаления				
Лимфоциты, $\cdot 10^3/\text{мкл}$	1,4 (0,9–1,9)	1,5 (1,0–1,9)	0,8 (0,6–1,2)	*Ia-Ib 0,592 *Ib-Ic 0,001 *Ia-Ic 0,001
Нейтрофилы, $\cdot 10^3/\text{мкл}$	3,1 (2,4–4,0)	3,7 (2,5–4,7)	6,7 (5,4–9,1)	*Ia-Ib 0,126 *Ib-Ic 0,001 *Ia-Ic 0,001
С-реактивный белок, мг/л	117 (93–231)	177 (132–242)	115 (89–211)	*Ia-Ib 0,001 *Ib-Ic 0,001 *Ia-Ic 0,956
Прокальцитонин, нг/мл	1,6 (1,1–2,5)	2,2 (1,3–3,2)	1,7 (0,9–2,5)	*Ia-Ib 0,001 *Ib-Ic 0,033 *Ia-Ic 0,804
Биомаркеры дисфункции систем-мишеней				
Лактат, ммоль/л	1,3 (1,0–2,7)	1,7 (1,3–3,1)	1,9 (1,4–3,5)	*Ia-Ib 0,020 *Ib-Ic 0,677 *Ia-Ic 0,014
Д-димер, нг/мл	1231 (620–2343)	1858 (1044–3071)	1206 (788–2223)	*Ia-Ib 0,001 *Ib-Ic 0,001 *Ia-Ic 0,956
Тромбоциты, $\cdot 10^3/\text{мкл}$	218 (135–275)	168 (102–213)	214 (127–263)	*Ia-Ib 0,001 *Ib-Ic 0,003 *Ia-Ic 0,917

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). *u-тест.

Количество лимфоцитов было наименьшим, а количество нейтрофилов было наибольшим у пациентов Ic группы в сравнении с остальными группами

пациентов ($p = 0,001$ для всех сравнений). У пациентов Ib группы наивысший уровень СРБ статистически значимо отличался от Ia и Ic групп ($p = 0,001$ для обоих сравнений). У пациентов Ib группы наивысший уровень высокочувствительного прокальцитонина статистически значимо отличался от Ia и Ic групп ($p = 0,001$ и $p = 0,033$; соответственно). Пациенты Ia группы имели наименьший уровень лактата сыворотки крови в сравнении с пациентами Ib и Ic групп ($p = 0,020$ и $p = 0,014$; соответственно). Самый высокий уровень Д-димера был у пациентов Ib группы, статистически значимо выше, чем у пациентов Ia и Ic групп ($p = 0,001$ для обоих сравнений). Уровень тромбоцитов был наименьшим у пациентов Ib группы со статистически значимыми различиями в сравнении с пациентами Ia и Ic групп ($p = 0,001$ и $p = 0,033$; соответственно). Остальные биомаркеры воспаления и дисфункции систем-мишеней не показали статистически значимых различий между группами пациентов (Приложении Г).

4.3. Характеристики лечебных мероприятий и исходов лечения пациентов в группах температурных паттернов

Характеристики лечебных мероприятий в группах пациентов представлены в Таблице 11. Противовирусные препараты получали 80,8% пациентов, моноклональные антитела – 26,4% пациентов, без статистически значимой разницы между группами. У пациентов Ib группы была самая высокая потребность в вазоактивных препаратах, но без статистически значимой разницы в сравнении с пациентами остальных групп (пациенты Ia группы + пациенты Ic группы; $p = 0,228$). Кортикостероиды статистически значимо чаще назначались пациентам Ib группы в сравнении с пациентами Ic группы ($p = 0,001$).

Таблица 11 – Характеристики лечебных мероприятий пациентов в группах температурных паттернов

Характеристики	Группа Ia	Группа Ib	Группа Ic	p
Медикаменты, n (%)				
Противовирусные препараты	34 (77,2)	53 (85,5)	13 (68,4)	**Ia-Ib0,275 **Ib-Ic0,095 **Ia-Ic0,465
Моноклональные антитела	10 (22,7)	21 (33,9)	5 (26,3)	**Ia-Ib0,214 **Ib-Ic0,537 **Ia-Ic0,760
Вазопрессоры	11 (25,0)	23 (37,1)	6 (31,6)	**Ia-Ib0,191 **Ib-Ic0,664 **Ia-Ic0,591
Кортикостероиды	40 (90,9)	62 (100,0)	15 (78,9)	**Ia-Ib0,016 **Ib-Ic0,001 **Ia-Ic0,193
Респираторная поддержка, n (%)				
Высокопоточная кислородная терапия	10 (22,7)	6 (9,7)	2 (10,5)	**Ia-Ib0,067 ****Ib-Ic0,919 ****Ia-Ic0,261
Неинвазивная вентиляция легких	24 (54,5)	26 (41,9)	14 (73,7)	**Ia-Ib0,202 **Ib-Ic0,016 **Ia-Ic0,156
Искусственная вентиляция легких	10 (22,7)	30 (48,4)	3 (15,8)	**Ia-Ib0,007 ****Ib-Ic0,012 ****Ia-Ic0,538

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). * u-тест; ** χ^2 -тест;

**** ф-тест.

Тридцать два пациента Ib группы и 50 пациентов Ia и Ic групп получили респираторную поддержку, включая высокопоточную кислородную терапию через носовые канюли и неинвазивную вентиляцию легких без статистически значимой разницы между группами. Остальные 30 пациентов Ib группы и 13 пациентов Ia и Ic групп были переведены на ИВЛ. У пациентов Ib группы была самая высокая потребность в ИВЛ в сравнении с пациентами Ia и Ic групп ($p = 0,007$ и $p = 0,012$; соответственно).

Исходы лечения пациентов в группах температурных паттернов представлены в Таблице 12. Летальный исход наступил у 70 пациентов, статистически значимо чаще среди пациентов Ib группы в сравнении с пациентами Ia группы ($p = 0,005$). Длительность лечения в ОРИТ была статистически значимо больше у пациентов Ib и Ic групп в сравнении с пациентами Ia группы ($p = 0,001$; соответственно).

Таблица 12 – Исходы лечения пациентов в группах температурных паттернов

Исходы	Группа Ia	Группа Ib	Группа Ic	p
Смерть, n (%)	17 (38,6)	41 (66,1)	12 (63,2)	**Ia-Ib 0,005 **Ib-Ic 0,817 **Ia-Ic 0,074
Длительность лечения в ОРИТ, сутки	10,5 (6,3–18,9)	17,3 (8,5–24,1)	16,2 (7,9–21,1)	*Ia-Ib 0,001 *Ib-Ic 0,782 *Ia-Ic 0,001

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). *u-тест; ** χ^2 -тест. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

4.4. Анализ выживаемости пациентов в группах температурных паттернов

Анализ выживаемости пациентов в группах температурных паттернов представлен в Таблице 13. Гипертермия была статистически значимо связана с 44% увеличением риска смерти ($p = 0,027$). При сравнении пациентов Ia группы с объединенной группой пациентов Ib + Ic анализ показал, что нормотермия была

протективным фактором выживаемости пациентов (относительный риск 0,59; $p = 0,011$).

Таблица 13 – Анализ выживаемости пациентов в группах температурных паттернов

Группы пациентов	Выжившие	Умершие	ОР (95% ДИ)	Величина p
Ia	27	17	0,59 (0,39–0,88)	0,011
Ib	21	41	1,44 (1,04–1,98)	0,027
Ic	7	12	1,15 (0,79–1,70)	0,098

Примечание. Данные представлены как относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ).

4.5. Обсуждение

В нашем исследовании клинических исходов в выборке пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией мы подтвердили наличие гипервоспаления. Используя измерение температуры тела, мы обнаружили, что у пациентов с гипертермией повышен уровень СРБ, прокальцитонина, Д-димера и креатинина, а также частота острой дыхательной недостаточности, требующей проведения ИВЛ, и что пациенты с лихорадкой демонстрировали худшие исходы в сравнении с пациентами без лихорадки (включая пациентов с нормо- и гипотермией). Несмотря на прогрессирование легочных инфильтратов почти у половины пациентов, не все эти случаи были критически тяжелыми. Это говорит о том, что пациенты с лихорадкой должны получать лечение в ОРИТ начиная с ранних сроков госпитализации.

Поскольку у наших пациентов, госпитализированных в ОРИТ, были высокие уровни СРБ и прокальцитонина, это говорит о том, что наблюдаемые

лихорадки, вероятно, были связаны с тяжелой COVID-19–пневмонией. Различия в профилях биомаркеров воспаления среди контрольных пациентов без лихорадки, пациентов с лихорадкой и пациентов с гипотермией на ранней острой фазе тяжелой COVID-19–пневмонии позволяют предположить, что различные иммунологические реакции могут привести к различиям в наблюдаемом клиническом фенотипе. Хотя не было существенных различий в количестве лейкоцитов, мы обнаружили значительные различия в уровнях лимфоцитов и нейтрофилов между лихорадящими и контрольными пациентами.

В нашем исследовании системные кортикостероиды получали подавляющее большинство (93,6%) пациентов, без статистически значимой разницы между пациентами с лихорадкой и пациентами без лихорадки (включая пациентов с нормо- и гипотермией). Таким образом, наши данные показали, что назначение кортикостероидов существенно не влияло на температурную реакцию у тяжело больных пациентов.

ГЛАВА 5. ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ТЯЖЕЛОЙ COVID-19–ПНЕВМОНИЕЙ

5.1. Демографические, антропометрические и анамнестические характеристики пациентов в группах вариабельности гликемии

Демографические, антропометрические и анамнестические характеристики пациентов представлены в Таблице 14. Между группами пациентов были выявлены статистически значимые различия по возрасту ($p = 0,001$) и индексу массы тела ($p = 0,010$). Медиана индекса Charlson статистически была значимо больше в IIb группе в сравнении с IIa группой ($p = 0,001$). Сахарный диабет в анамнезе был у 22 пациентов со статистически значимыми различиями по частоте встречаемости между группами пациентов ($p = 0,005$), еще у 17 пациентов заболевание было впервые диагностировано без статистически значимых различий по частоте встречаемости между группами пациентов.

Таблица 14 – Демографические, антропометрические и анамнестические характеристики пациентов в группах вариабельности гликемии

Характеристики	Группа IIa	Группа IIb	p
Возраст, лет	62,2 (50,3–73,2)	68,7 (57,2–81,3)	*0,001
Пол, мужской/женский	28/30	23/19	*0,523
Индекс массы тела, кг/м ²	27,0 (25,1–30,7)	30,4 (26,0–34,0)	*0,010
Индекс Charlson, баллы	2,5 (1,0–4,7)	4,3 (2,1–5,5)	*0,001
Статус сахарного диабета			
Подтвержден, n (%)	7 (12,1)	15 (35,7)	**0,005
Впервые выявлен, n (%)	10 (17,2)	7 (16,7)	**0,948

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). * u-тест; ** χ^2 -тест.

5.2. Клинические и лабораторные характеристики пациентов в группах вариабельности гликемии

Клинико-лабораторные характеристики пациентов представлены в Таблице 15 и Приложении Д.

Таблица 15 – Клинико-лабораторные характеристики пациентов в группах
вариабельности гликемии

Характеристики	Группа IIa	Группа IIb	p
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	162,1 (87,1–261,2)	126,6 (76,2–198,0)	*0,001
SpO ₂ /FiO ₂ , %	178,5 (114,2–225,5)	143,2 (98,7–171,4)	*0,009
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
АСТ, Ед/л	49,9 (35,4–68,4)	39,0 (27,0–63,9)	*0,044
Креатинин, мкмоль/л	163 (153–185)	190 (169–241)	*0,040
Ферритин, нг/мл	792 (476–1404)	1061 (641–1699)	*0,011
Д-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

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). *u-тест. АСТ – аспаратаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови; SpO₂ – сатурация крови кислородом.

В течение периода наблюдения пациенты IIb группы имели статистически значимо более выраженную гипоксемию, о чем свидетельствует более низкий индекс соотношения парциального давления кислорода и сатурации крови кислородом к фракции вдыхаемого кислорода в сравнении с пациентами IIa группы ($p = 0,001$ и $p = 0,009$; соответственно). Также данные пациенты имели более высокий индекс соотношения количества нейтрофилов к лимфоцитам в периферической крови ($p = 0,014$). Пациенты IIb группы в сравнении с

пациентами IIa группы имели статистически значимо более высокие уровни биомаркеров воспаления и дисфункции систем-мишеней: СРБ ($p = 0,024$), АСТ ($p = 0,044$), креатинина ($p = 0,040$), ферритина ($p = 0,011$), Д-димера ($p = 0,010$), лактата ($p = 0,001$).

5.3. Характеристики лечебных мероприятий и исходов пациентов в группах вариабельности гликемии

Характеристики медикаментозной терапии пациентов представлены в Таблице 16. Противовирусную терапию получали 76 пациентов, моноклональные антитела – 26 пациентов, кортикостероиды – 95 пациентов, вазопрессоры – 34 пациента, инсулин – 25 пациентов. Пациенты обеих групп получали сопоставимую комплексную интенсивную терапию, определенную по потребности в противовирусных, иммуномодулирующих, вазоактивных препаратах и инсулине. Пациенты IIa группы получали статистически значимо меньшую суточную дозу инсулина, назначаемую для коррекции гипергликемии ($p = 0,007$).

Таблица 16 – Характеристики медикаментозной терапии пациентов, включенных в исследование вариабельности гликемии

Характеристики	Группа IIa	Группа IIb	p
Противовирусные препараты, n (%)	43 (74,1)	33 (78,6)	**0,605
Моноклональные антитела, n (%)	13 (22,4)	13 (30,9)	**0,341
Кортикостероиды, n (%)	54 (93,1)	41 (97,6)	**0,311
Вазопрессоры, n (%)	16 (27,6)	18 (42,9)	**0,113
Инсулин, n (%)	11 (18,9)	14 (33,3)	**0,102
Доза инсулина, ед/сут	20,0 (9,4–36,0)	35,0 (29,2–53,0)	*0,007

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). * u-тест; ** χ^2 -тест.

Исходы лечения пациентов представлены в Таблице 17. Летальность и длительность лечения в ОРИТ была статистически значимо выше в IIb группе в сравнении с IIa группой ($p = 0,026$ и $p = 0,029$; соответственно).

Таблица 17 – Исходы лечения пациентов в группах вариабельности гликемии

Исходы	Группа IIa	Группа IIb	p
Смерть, n (%)	27 (46,5)	29 (69,0)	**0,026
Длительность лечения в ОРИТ, сутки	12,2 (6,3–16,5)	16,7 (8,2–18,9)	*0,029

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). *u-тест; ** χ^2 -тест. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

5.4. Гликемические характеристики и их взаимосвязь с выживаемостью пациентов

Гликемические характеристики пациентов представлены в Таблице 18. Медианы исходной, максимальной и средней гликемии за первые 5 суток лечения были сопоставимы между двумя группами пациентов.

Таблица 18 – Гликемические характеристики пациентов в группах вариабельности гликемии

Характеристики	Группа IIa	Группа IIb	p
Глюкоза исходная, ммоль/л	6,4 (5,3–8,3)	8,5 (6,8–14,3)	*0,070
Глюкоза максимальная, ммоль/л	12,0 (10,3–13,6)	12,4 (10,5–15,2)	*0,618
Глюкоза средняя, ммоль/л	7,7 (6,7–9,1)	9,2 (7,2–10,4)	*0,089

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). *u-тест.

В однофакторную модель логистического регрессионного анализа были включены 86 пациентов с полным набором данных. Суточные значения и вариабельность гликемии на протяжении первых 5 дней лечения и их связь с

выживаемостью пациентов представлены в Таблице 19. Пациенты с более высокими показателями суточных значений гликемии и большей величиной ПВГ имели статистически значимо более высокий риск смерти. Величина ПВГ свыше 2 ммоль/л была статистически значимо связана с увеличенным риском смерти ($p = 0,035$), тогда как величина ПВГ свыше 4 ммоль/л была статистически значимо связана с максимальным риском смерти ($p = 0,003$). Ассоциации исходной, максимальной и средней суточной гликемии с выживаемостью пациентов были слабее и статистически незначимыми.

Таблица 19 – Ассоциация суточных параметров и вариабельности гликемии с выживаемостью пациентов

Характеристики гликемии	Точка разделения	ОР (95% ДИ)	p
Исходная	> 10 ммоль/л	1,35 (0,99–2,01)	0,055
Максимальная	> 10 ммоль/л	2,20 (0,70–2,68)	0,098
Средняя	> 10 ммоль/л	2,70 (0,20–3,98)	0,657
ПВГ	> 2,0 ммоль/л	2,76 (1,13–6,44)	0,035
ПВГ	$\geq 4,0$ ммоль/л	5,49 (1,31–13,05)	0,003

Примечание. Данные представлены как отношения рисков (ОР) и 95% доверительные интервалы (ДИ). ПВГ – показатель вариабельности гликемии.

5.5. Обсуждение

В нашем исследовании мы описали суточные значения и показатели вариабельности гликемии на момент госпитализации и в первые 5 суток лечения в ОРИТ и их взаимосвязь с клиническими проявлениями, лечением, лабораторными показателями и выживаемостью у 100 пациентов с острой дыхательной недостаточностью, ассоциированной с тяжелой COVID-19–пневмонией, и требовавшей проведения респираторной поддержки вплоть до ИВЛ. Все пациенты были тяжелобольными, о чем свидетельствует высокая доля тех, кому назначались вазоактивные препараты (34% пациентов). Пациенты с высокой вариабельностью гликемии были старше, и имели такие коморбидные

заболевания, как сахарный диабет и ожирение. Как и в ранее опубликованных литературных данных [51,200,219,228, 240], сахарный диабет продемонстрировал высокую распространенность среди госпитализированных пациентов. Результаты нашего исследования подтверждают, что летальность пациентов с тяжелой COVID-19–пневмонией была особенно высокая при наличии коморбидного сахарного диабета, также впервые выявленный сахарный диабет был независимо связан с риском смерти [203, 205, 235, 245].

В нашем исследовании популяции тяжелобольных пациентов с COVID-19–пневмонией были выявлены значимые ассоциации между динамическими гликемическими параметрами и выживаемостью пациентов, но не уровнем гликемии на момент госпитализации. Мы также оценили вариабельность гликемии, которая сама по себе зависит от гипергликемии, резистентности к инсулину, тяжести заболевания, а также от эффективности лечения, поэтому считается модифицируемым фактором. Мы наблюдали, что большая вариабельность гликемии была выше у умерших пациентов. Это подчеркивает прогностическую роль динамики гликемии у тяжелобольных пациентов. В сравнении с уровнем гликемии на момент госпитализации, максимальной и средней гликемии, величины показателя вариабельности гликемии более 2 ммоль/л в первые 5 суток были напрямую связаны с увеличением длительности лечения и повышенным риском смерти.

ГЛАВА 6. ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ ДЕКСАМЕТАЗОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ COVID-19– ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

6.1. Демографические, антропометрические и анамнестические характеристики пациентов в группах лечения дексаметазоном

Демографические, антропометрические и анамнестические характеристики пациентов представлены в Таблице 20. Между группами пациентов не было выявлено статистически значимых различий по возрасту, полу, индексу массы тела и индексу Charlson.

Таблица 20 – Демографические, антропометрические и анамнестические характеристики пациентов в группах лечения дексаметазоном

Характеристики	Группа IIIa	Группа IIIb	p
Возраст, лет	66,9 (51,9–77,1)	69,0 (53,5–82,7)	*0,735
Пол, мужской/женский	15/13	15/15	**0,786
Индекс массы тела, кг/м ²	28,6 (25,2–30,9)	27,7 (24,0–32,9)	*0,651
Индекс Charlson, баллы	2,9 (1,4–4,0)	3,3 (1,1–5,5)	*0,678

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). *u-тест; ** χ^2 -тест.

6.2. Клинические и лабораторные характеристики пациентов в группах лечения дексаметазоном

Клинические и лабораторные характеристики пациентов на момент включения в исследование представлены в Таблице 21. Между группами пациентов не было выявлено статистически значимых отличий в гемодинамических, дыхательных и температурных характеристиках, и биомаркерах воспаления и дисфункции систем-мишеней. Только уровень Д-димера продемонстрировал статистически значимую разницу между группами пациентов ($p = 0,005$).

Таблица 21 – Клинико-лабораторные характеристики пациентов в группах лечения дексаметазоном

Характеристики	Группа IIIa	Группа IIIb	p
САД, мм рт. ст.	82,1 (70,1–91,0)	86,7 (75,7–93,7)	*0,372
ЧСС, в мин	84,9 (70,0–110,0)	85,9 (71,9–105,0)	*0,917
ЧДД, в мин	27,0 (23,9–30,9)	25,9 (21,5–31,0)	*0,605
Температура тела, °C	37,7 (36,6–39,0)	37,7 (36,9–38,9)	*1,000
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	132,3 (87,0–230,2)	139,1 (90,1–203,9)	*0,841
Лейкоциты, *10 ³ /мкл	8,6 (6,9–10,5)	8,6 (6,6–10,8)	*1,000
Лимфоциты, *10 ³ /мкл	0,9 (0,4–1,3)	0,7 (0,7–1,4)	*0,282
Тромбоциты, *10 ³ /мкл	208,3 (161,4–269,7)	219,7 (159,8–273,8)	*0,698
Прокальцитонин, нг/мл	0,5 (0,3–0,8)	0,6 (0,4–1,0)	*0,495
Глюкоза, ммоль/л	7,7 (6,7–10,2)	8,1 (6,6–10,8)	*0,696
Лактат, ммоль/л	2,1 (1,9–2,4)	1,9 (1,7–2,7)	*0,345
Д-димер, нг/л	1570 (903–3260)	2449 (1101–4468)	*0,005

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). *u-тест. САД – среднее артериальное давление; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови.

6.3. Характеристики тяжести состояния, лечебных мероприятий и исходов в группах лечения дексаметазоном

Характеристики тяжести состояния пациентов и лечебных мероприятий на момент включения в исследование и в процессе лечения представлены в Таблице 22. Группы пациентов были сравнимыми по клинико-лабораторной и рентгенологической оценке тяжести состояния. Всем пациентам с острой дыхательной недостаточностью проводилась респираторная поддержка от высокопоточной кислородной терапии до ИВЛ без статистически значимых различий между группами. Вазопрессоры получали примерно поровну пациентов

обеих групп. Группы пациентов статистически значимо различались по курсовой дозе дексаметазона ($p = 0,001$).

Таблица 22 – Характеристики тяжести состояния и лечебных мероприятий в группах лечения дексаметазоном

Характеристики	Группа IIIa	Группа IIIb	p
Тяжесть состояния			
Индекс PSI, баллы	135,0 (116,0–170,8)	141,0 (114,9–164,4)	*0,667
Шкала SOFA, баллы	6,1 (3,0–9,3)	5,5 (3,1–8,3)	*0,693
Респираторная поддержка			
Высокопоточная кислородная терапия, n (%)	3 (10,7)	4 (13,3)	****1,000
Неинвазивная вентиляция легких, n (%)	12 (42,9)	10 (33,4)	**0,460
ИВЛ, n (%)	13 (46,4)	16 (53,3)	**0,603
Медикаменты			
Вазопрессоры, n (%)	5 (17,8)	6 (20,0)	**0,832
Совокупная доза дексаметазона, мг	32,2 (23,8–40,2)	16,2 (10,5–19,6)	*0,001

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). *u-тест; ** χ^2 -тест; ****ф-тест. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; PSI – Pneumonia Severity Index; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment.

Исходы лечения пациентов представлены в Таблице 23. Летальность не различалась среди пациентов обеих групп. Длительность респираторной поддержки (неинвазивной вентиляции легких и ИВЛ) была статистически значимо больше в IIIa группе в сравнении с IIIb группой ($p = 0,003$).

Таблица 23 – Исходы пациентов в группах лечения дексаметазоном

Характеристики	Группа IIIa	Группа IIIb	p
Смерть, n (%)	17 (60,7)	12 (40,0)	**0,118
Длительность респираторной поддержки, сутки	14,3 (7,1–21,4)	9,4 (6,2–15,6)	*0,003

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). *u-тест; ** χ^2 -тест.

Уровни СРБ представлены в Таблице 24. Медиана СРБ на момент госпитализации составила 151,4 (106,1–217,3) мг/л, максимальный уровень достигал 160,7 (105,8–198,3) мг/л, а медиана уровня СРБ на 5 сутки лечения составила 87,0 (57,5–114,0) мг/л. После начала лечения дексаметазоном в IIIb группе наблюдалось снижение пикового уровня СРБ на 65%. Суточное распределение СРБ в группах пациентов показало статистически значимо более низкий уровень СРБ на 2–4 дни лечения в IIIb группе в сравнении с IIIa группой ($p = 0,001$ для всех сравнений).

Таблица 24 – Уровни С-реактивного белка в группах лечения дексаметазоном

Временные точки	Группа IIIa	Группа IIIb	p
1 сутки, мг/л	155,2 (107,8–230,0)	147,8 (104,6–205,4)	*0,802
2 сутки, мг/л	207,6 (118,3–229,9)	118,0 (94,2–168,9)	*0,001
3 сутки, мг/л	134,9 (79,4–189,6)	75,0 (68,9–114,7)	*0,001
4 сутки, мг/л	86,4 (62,9–141,1)	58,9 (53,7–82,9)	*0,001
5 сутки, мг/л	86,9 (60,7–138,9)	87,0 (54,5–90,7)	*0,995

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). *u-тест.

6.4. Обсуждение

В ходе пандемии мы стали свидетелями изменений в стандартах оказания медицинской помощи. Доля пациентов с гипертоническим кризом снизилась в ходе пандемии с 65% в 2020 г. до 27% в 2022 г. одновременно с увеличением доли

пациентов, получавших дексаметазон с 25% в 2020 г. до 70% в 2022 г. Гипотеза нашего исследования состояла в том, что у пациентов с тяжелой COVID-19–пневмонией ранее лечение коротким курсом дексаметазона может ослабить чрезмерные воспалительные реакции организма и снизить летальность. Мы предположили, что лечение дексаметазоном было связано с уменьшением гипервоспаления, и мы оценили эту связь у 30 пролеченных пациентов, которые персонафицировано получали дексаметазон в первые 5 суток лечения, и были сопоставлены с 28 контрольными пациентами, которые получали обычную терапию. Используя уровни СРБ, мы подтвердили наличие гипервоспаления при тяжелой COVID-19–пневмонии.

Наше исследование поддерживает лечение дексаметазона в течение оптимального временного окна, чтобы уменьшить клинические проявления гипервоспаления. Результаты нашего клинического исследования показали, что персонафицированный подход к назначению, дозированию и длительности лечения дексаметазоном под контролем биомаркера воспаления СРБ является эффективным при лечении тяжелой COVID-19–пневмонии с точки зрения уменьшения длительности респираторной поддержки среди пациентов с коморбидными заболеваниями. Персонафицированный подход обеспечил более точную стратегию лекарственной терапии в сравнении с временными методическими рекомендациями. Данный метод лечения может помочь сократить использование коек ОРИТ и потребность в ИВЛ, что положительно повлияет на пропускную способность больниц во время пандемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования пациентов с коморбидными заболеваниями показали, что суточные значения клинических данных и лабораторных параметров воспаления и дисфункции сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, печеночной, свертывающей систем-мишеней на раннем этапе стационарного лечения отражают выживаемость при тяжелой COVID-19–пневмонии. Динамические показатели Д-димера и прокальцитонина обладают большей прогностической ценностью для определения риска смерти в сравнении с их суточными значениями. Ежедневный скрининг данных биомаркеров необходим для раннего выявления пациентов с большей вероятностью летального исхода для рассмотрения вопроса о переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Используя простой, общедоступный, динамический и хорошо документируемый клинический параметр мониторинг температуры тела, мы обнаружили, что гипертермия у пациентов с коморбидными заболеваниями связана с гипервоспалением и неблагоприятными исходами. Также мы обнаружили, что гипотермия ассоциирована с удлинением длительности лечения. Основываясь на этом исследовании, пациенты как с лихорадкой, так и с гипотермией в течение первых 5 суток лечения должны быть переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Результаты нашего исследования пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией показали, что высокий показатель вариабельности гликемии в течение первых 5 суток лечения независимо связан с более чем двукратным увеличением риска летального исхода, независимо от статуса сахарного диабета. Высокая вариабельность гликемии обладает большей ценностью в прогнозировании риска смерти в сравнении с суточными значениями.

На сегодняшний день существуют доказательства умеренной силы того, что кортикостероиды, в частности дексаметазон, снижают летальность и

прогрессирование заболевания у тяжелобольных пациентов с COVID-19 в сравнении со стандартным лечением. В нашем исследовании, используя общедоступный биомаркер С-реактивный белок, мы обнаружили, что гипервоспаление связано с высоким риском дыхательной недостаточности, требующей более длительной респираторной поддержки в лечении тяжелой COVID-19–пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями. Эти результаты имеют решающее значение, учитывая потенциальную нехватку коек в отделении реанимации и интенсивной терапии, и аппаратов искусственной вентиляции легких, и, таким образом, могут помочь лучше стратифицировать риски и оптимизировать использование ограниченных ресурсов в условиях резкого роста числа заболевших.

ВЫВОДЫ

1. Демографические и клинические характеристики, которые статистически значимо связаны с увеличением риска смерти пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией – это пожилой возраст (ОР 2,83; 95% ДИ 1,75–4,58; $p = 0,001$) и высокий индекс массы тела (ОР 1,60; 95% ДИ 1,07–2,66; $p = 0,044$), также как временные тренды биомаркеров воспаления прокальцитонина (ОР 2,19; 95% ДИ 1,24–3,89; $p = 0,003$) и дисфункции систем-мишеней Д-димера (ОР 2,09; 95% ДИ 1,16–3,78; $p = 0,010$); наивысшие риски смерти имеют пациенты с длительностью лечения кортикостероидами более 8 суток (ОР 3,67; 95% ДИ 2,24–6,00; $p = 0,001$).
2. У пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией гипертермическая реакция организма в сравнении нормо- и гипотермией статистически значимо связана с максимальными уровнями биомаркеров воспаления синдрома и дисфункции систем-мишеней: С-реактивного белка ($p = 0,001$ для обоих сравнений), прокальцитонина ($p = 0,001$ и $p = 0,033$, соответственно) и Д-димера ($p = 0,001$ для обоих сравнений).
3. У пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией гипертермия чаще сопровождается острой дыхательной недостаточностью, требующей проведения искусственной вентиляции легких в сравнении с пациентами с нормо- и гипотермией (48,4% против 20,6%, $p = 0,012$), и увеличением летальности в сравнении с пациентами с нормотермией ($p = 0,017$). У пациентов с гипер- и гипотермией статистически значимо увеличена длительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии в сравнении с пациентами с нормотермией ($p = 0,001$ для обоих сравнений).
4. Высокая вариабельность гликемии в первые 5 суток госпитализации пациентов с коморбидными заболеваниями увеличивает риски смерти от

тяжелой COVID-19–пневмонии ($p = 0,026$) и длительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии ($p = 0,029$). Вариабельность гликемии свыше 4 ммоль/л обладает наибольшей прогностической ценностью в оценке риска смерти в сравнении с суточными значениями (ОР 5,49; 95% ДИ 1,31–13,05; $p = 0,003$).

5. Персонализированный подход к назначению, дозированию и длительности лечения дексаметазоном пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией под контролем биомаркера воспаления С-реактивного белка позволяет статистически значимо уменьшить с 14,3 суток до 9,4 суток длительность респираторной поддержки (неинвазивная и искусственная вентиляция легких; $p = 0,003$) в сравнении со стандартным подходом, но не влияет на летальность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке прогноза выживаемости при тяжелой COVID-19–пневмонии особое внимание необходимо уделять пациентам с коморбидными заболеваниями старше 71 года, имеющим индекс массы тела свыше 29,8 кг/м², уровни биомаркера воспаления прокальцитонина свыше 3,4 нг/мл и дисфункции систем-мишеней Д-димера свыше 1600 нг/мл, а также тем, кто получал кортикостероиды свыше 8 суток.
2. Скрининг вариабельности гликемии у пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией в ранние сроки госпитализации должен быть таким же важным показателем, как мониторинг наиболее распространенных биомаркеров (С-реактивного белка, креатинина, ферритина, Д-димера, лактата) для раннего выявления пациентов с высокой вероятностью летального исхода.
3. Лечение кортикостероидами пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией должно осуществляться в ранние сроки госпитализации в суточной дозе, не превышающей 0,3 мг/кг внутривенного дексаметазона. Длительность лечения дексаметазоном должна быть ограничена 5 сутками и определяться индивидуально под контролем уровня биомаркера воспаления С-реактивного белка.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Предлагаемая нами оценка поможет улучшить результаты лечения пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией путем включения клинических рекомендаций в практику. Доказательства, собранные в ходе этого исследования, позволят получить представление о пробелах в имеющихся клинических рекомендациях, которые могут привести к выявлению других направлений исследований. Дальнейшее исследование проблемы предполагается вести в широком конструктивном диапазоне, что расширит возможности интенсивной терапии тяжелой COVID-19–пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями. При этом особое внимание будет уделяться персонализации протокола с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента (клинического и анамнестического статуса), что положительно будет влиять на выживаемость пациентов, повышать эффективность реанимационной помощи и способствовать улучшению системы здравоохранения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

(С)АД	– (Среднее) Артериальное давление
АЛТ/АСТ	– Аланин-/Аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	– Активированное частичное тромбопластиновое время
ВМР	– Временные методические рекомендации
ПВГ	– Показатель вариабельности гликемии
ГКН	– Глюкоза крови натощак
ДИ	– Доверительный интервал
ИВЛ	– Искусственная вентиляция легких
ИМТ	– Индекс массы тела
ЛДГ	– Лактатдегидрогеназа
МНО	– Международное нормализованное отношение
МСКТ	– Мультиспиральная компьютерная томография
НТГ	– Нарушение толерантности к глюкозе
ОР	– Отношение рисков
ОРДС	– Острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	– Отделение реанимации и интенсивной терапии
ППГ	– Постпрандиальная глюкоза
ПЦР	– Полимеразная цепная реакция
РКИ	– Рандомизированное клиническое исследование
СРБ	– С-реактивный белок
ЧДД	– Частота дыхательных движений
ЧСС	– Частота сердечных сокращений
FiO ₂	– Фракция вдыхаемого кислорода
PaO ₂	– Парциальное давление кислорода в артериальной крови
PSI	– Pulmonary Severity Index
SOFA	– Sequential Organ Failure Assessment
SpO ₂	– Сатурация крови кислородом

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Влияние новой коронавирусной инфекции на эндокринную систему / Д. Н. Задумина, В. В. Скворцов, Д. А. Штонда // Лечащий Врач. – 2023. – Т. 3, № 26. – С. 7–13. – DOI: 10.51793/OS.2023.26.3.001.
2. Временные методические рекомендации “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”. Версия 3 (03.03.2020) (утв. Министерством здравоохранения РФ). Vremennye_MR_COVID_19_03.03.2020_versiya_3_6_6.pdf
3. Временные методические рекомендации “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”. Версия 10 (08.02.2021) (утв. Министерством здравоохранения РФ). Временные_MR_COVID-19_(v.10).pdf
4. Временные методические рекомендации “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”. Версия 18 (26.10.2023) (утв. Министерством здравоохранения РФ). BMP_COVID-19_V18.pdf
5. Динамика госпитальной смертности в пандемию COVID-19 / Д. Ф. Гареева, И. А. Лакман, А. А. Агапитов [и др.] // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 1. – С. 29–35. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202558.
6. Индекс коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у пациентов с COVID-19 / А. В. Сваровская, А. О. Шабельский, А. В. Левшин // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 4711. – DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4711.
7. Ковалевский, Д. В. Смертельный альянс двух пандемий: COVID-19 и сахарный диабет / Д. В. Ковалевский // Человек и его здоровье. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 19–26. – DOI: 10.21626/vestnik/2023-1/03.
8. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов / И. И. Дедов, Н. Г.

- Мокрышева, М. В. Шестакова [и др.] // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 27–49. – DOI: 10.14341/DM12873.
9. Некоторые особенности лабораторных показателей у пациентов с SARS-CoV-2 на фоне избыточной массы тела и ожирения / В. А. Белоглазов, И. А. Яцков, А. В. Климчук, К. В. Бублей // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2023. – Т. 11, № 2. – С. 159–168. – DOI: 10.23888/HMJ2023112159-168.
 10. Новые технологии в управлении трендами гликемии: будущее или реальность. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2016. – Т. 4. – С. 54–56.
 11. Организация специализированной медицинской помощи взрослому населению с сахарным диабетом в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19 / М. Б. Анциферов, А. В. Андреева, Т. Н. Маркова // Методические рекомендации № 87. – 2020. – С. 49.
 12. Особенности эпидемического процесса COVID-19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России / Л. С. Карпова, А. Б. Комиссаров, К. А. Столяров [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 23–36. – DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36.
 13. Оценка факторов риска смерти пациентов с COVID-19, требующих проведения искусственной вентиляции легких / И. И. Галимов, П. И. Миронов, И. И. Лутфарахманов [и др.] // Хирургическая практика. – 2021. – Т. 2, № 44. – С. 39–47. – DOI: 10.38181/2223-2427-2021-1-39-47.
 14. Предикторы тромбозмболических осложнений у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 / В. И. Подзолков, Е. В. Волчкова, А. И. Тарзиманова [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 11. – С. 907–912. – DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202472.
 15. Респираторная поддержка у пациентов с COVID-19. Опыт инфекционного госпиталя в Коммунарке: одноцентровое ретроспективное исследование / Н. С. Матюшков, И. Н. Тюрин, С. Н. Авдейкин [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2021. – № 3. – С. 47–60. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-47-60.

16. Современные технологии в управлении сахарным диабетом / О. М. Мешкова, М. Б. Анциферов, Д. М. Анциферова, Н. А. Демидов // Фарматека. – 2024. – № 2. – С. 41–48. – DOI: 10.18565/pharmateca.2024.2.41-48.
17. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Актуальная эпидемическая ситуация в России по состоянию на 12.05.2024 г.
https://rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php
18. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin / D. Annane, V. Sébille, G. Troché [et al.] // JAMA. – 2000. – Vol. 283, № 8. – P. 1038–1045. – DOI: 10.1001/jama.283.8.1038.
19. A Comparison and Evaluation of International Guidelines on the Treatment of Severe SARS-CoV-2 Infection / C. Struwe, M. Golinski, C. Grimm [et al.] // Dtsch. Arztebl. Int. – 2022. – Vol. 119. – P. 23–30. – DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0006.
20. A complementary critical appraisal on systematic reviews regarding the most efficient therapeutic strategies for the current COVID-19 (SARS-CoV-2) pandemic / D. Kheirabadi, F. Haddad, R. S. Mousavi-Roknabadi [et al.] // J. Med. Virol. – 2021. – Vol. 93, № 5. – P. 2705–2721. DOI: 10.1002/jmv.26811.
21. A Machine-Generated View of the Role of Blood Glucose Levels in the Severity of COVID-19 / E. Logette, C. Lorin, C. Favreau [et al.] // Front. Public Health. – 2021. – Vol. 9. – P. 695139. – DOI: 10.3389/fpubh.2021.695139.
22. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. MacKenzie // J. Chronic. Dis. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373–383. – DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
23. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia / M. J. Fine, T. E. Auble, D. M. Yealy [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336, № 4. – P. 243–250. – DOI: 10.1056/NEJM199701233360402.

24. A systematic scoping review on the consequences of stress-related hyperglycaemia / E. Olariu, N. Pooley, A. Danel [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 4. – P. e0194952. – DOI: 10.1371/journal.pone.0194952.
25. Access to intensive care in 14 European countries: a spatial analysis of intensive care need and capacity in the light of COVID-19 / J. Bauer, D. Brüggmann, D. Klingelhöfer [et al.] // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46, № 11. – P. 2026–2034. – DOI: 10.1007/s00134-020-06229-6.
26. Acute respiratory distress syndrome due to COVID-19. Clinical and prognostic features from a medical Critical Care Unit in Valencia, Spain / P. Ramírez, M. Gordón, M. Martín-Cerezuela // Med. Intensiva (Engl. Ed.). – 2021. – Vol. 45, № 1. – P. 27–34. – DOI: 10.1016/j.medin.2020.06.015.
27. Adherence of Clinical Practice Guidelines for Pharmacologic Treatments of Hospitalized Patients With COVID-19 to Trustworthy Standards: A Systematic Review / K. E. A. Burns, M. Laird, J. Stevenson [et al.] // JAMA Netw. Open. – 2021. – Vol. 4, №12. – P. e2136263. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36263.
28. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19 / X. Lu, T. Chen, Y. Wang [et al.] // Crit. Care. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 241. – DOI: 10.1186/s13054-020-02964-w.
29. Admission fasting blood glucose predicts 30-day poor outcome in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia / B. Zhang, S. Liu, L. Zhang [et al.] // Diabetes Obes. Metab. – 2020. – Vol. 22, № 10. – P. 1955–1957. – DOI: 10.1111/dom.14132.
30. 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 / F. J. Carrasco-Sánchez, M. D. López-Carmona, F. J. Martínez-Marcos [et al.] // Ann. Med. – 2021. – Vol. 53, №1. – P. 103–116. – DOI: 10.1080/07853890.2020.1836566.
31. Admission Hyperglycemia in Non-diabetics Predicts Mortality and Disease Severity in COVID-19: a Pooled Analysis and Meta-summary of Literature / S.

- Sachdeva, R. Desai, U. Gupta [et al.] // *SN Compr. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 2, № 11. – P. 2161–2166. – DOI: 10.1007/s42399-020-00575-8.
32. Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk / C. W. Chia, J. M. Egan, L. Ferrucci // *Circ Res.* – 2018. – Vol. 123, № 7. – P. 886–904. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312806.
 33. American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* – 2021. – Vol. 44, Suppl 1. – S211–S220. – DOI: 10.2337/dc21-S015.
 34. Analysis of Risk Factors for 24 Patients With COVID-19 Developing from Moderate to Severe Condition / D. Li, C. Liu, J. Liu [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 548582. – DOI: 10.3389/fcimb.2020.548582.
 35. Anhui Medical team members of National aid to prevent and treat novel coronavirus pneumonia in Wuhan. Risk-adapted Treatment Strategy For COVID-19 Patients / C. Zheng, J. Wang, H. Guo [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 94. – P. 74–77. – DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.047.
 36. Annane, D. Adrenal insufficiency in sepsis / D. Annane // *Curr Pharm Des.* – 2008. – Vol. 14, № 19. – P. 1882–1886. – DOI: 10.2174/138161208784980626.
 37. Application and effects of fever screening system in the prevention of nosocomial infection in the only designated hospital of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Shenzhen, China / T. Huang, Y. Guo, S. Li [et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2020. – Vol. 41, № 8. – P. 978–981. – DOI: 10.1017/ice.2020.119.
 38. Assessing risk factors for SARS-CoV-2 infection in patients presenting with symptoms in Shanghai, China: a multicentre, observational cohort study / B. Mao, Y. Liu, Y. H. Chai [et al.] // *Lancet Digit. Health.* – 2020. – Vol. 2, № 6). – P. e323–e330. – DOI: 10.1016/S2589-7500(20)30109-6.
 39. Association Between Achieving Inpatient Glycemic Control and Clinical Outcomes in Hospitalized Patients With COVID-19: A Multicenter, Retrospective Hospital-Based Analysis / D. C. Klonoff, J. C. Messler, G. E. Umpierrez [et al.] // *Diabetes Care.* – 2021. – Vol. 44, № 2. – P. 578–585. – DOI: 10.2337/dc20-1857.

40. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis / J. A. C. Sterne, S. Murthy, J. V. Diaz [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 13. – P. 1330–1341. – DOI: 10.1001/jama.2020.17023.
41. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes / L. Zhu, Z. G. She, X. Cheng [et al.] // Cell. Metab. – 2020. – Vol. 31, № 6. P. 1068–1077. – DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.
42. Association of Early-Phase In-Hospital Glycemic Fluctuation with Mortality in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019 / L. Chen, W. Sun, Y. Liu [et al.] // Diabetes Care. – 2021. – Vol. 44, № 4. – P. 865–873. DOI: 10.2337/dc20-0780.
43. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis / F. Zeng, Y. Huang, Y. Guo [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 96. – P. 467–474. – DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.055.
44. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study / E. Barron, C. Bakhai, P. Kar [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2020. – Vol. 8, № 10. – P. 813–822. – DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2.
45. Attending to the Emotional Well-Being of the Health Care Workforce in a New York City Health System During the COVID-19 Pandemic / J. Ripp, L. Peccoralo, D. Charney // Acad. Med. – 2020. – Vol. 95, № 8. – P. 1136–1139. – DOI: 10.1097/ACM.00000000000003414.
46. Australian Guidelines for the Clinical Care of People with COVID-19. Available online: <https://covid19evidence.net.au/#living-guidelines> (accessed on 28 July 2021).
47. Bakkerus, L. Personalized medicine in COVID-19 / L. Bakkerus, P. Pickkers // Intensive Care Med. – 2022. – Vol. 48, № 11. – P. 1607–1610. – DOI: 10.1007/s00134-022-06908-6.

48. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes / J. K. Yang, S. S. Lin, X. J. Ji, L. M. Guo // *Acta Diabetol.* – 2010. – Vol. 47, № 3. – P. 193–199. – DOI: 10.1007/s00592-009-0109-4.
49. Bonora, E. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in Type II diabetes: the epidemiological evidence / E. Bonora, M. Muggeo // *Diabetologia.* – 2001. – Vol. 44, № 12. – P. 2107–2114. – DOI: 10.1007/s001250100020.
50. Brufsky, A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic / A. Brufsky // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 7. – P. 770–775. – DOI: 10.1002/jmv.25887.
51. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study / C. Karagiannidis, C. Mostert, C. Hentschker [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 9. – P. 853–862. – DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.
52. CDC COVID-19 data tracker. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>
53. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12–March 16, 2020 // *MMWRMorb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2020. – Vol. 69, № 12. – P. 343–346. – DOI: 10.15585/mmwr.mm6912e2.
54. Ceriello, A. Hyperglycemia and COVID-19: What was known and what is really new? / A. Ceriello // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2020. – Vol. 167. – P. 108383. – DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108383.
55. Ceriello, A. Hyperglycemia and the worse prognosis of COVID-19. Why a fast blood glucose control should be mandatory / A. Ceriello // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2020. – Vol. 163. – P. 108186. – DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108186.
56. Chandrashekhar Joshi, S. COVID-19 induced Diabetes: A novel presentation / S. Chandrashekhar Joshi, P. Pozzilli // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2022. – Vol. 191. – P. 110034. – DOI: 10.1016/j.diabres.2022.110034.

57. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State / M. Arentz, E. Yim, L. Klaff [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 16. – P. 1612–1614. – DOI: 10.1001/jama.2020.4326.
58. Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an integrated health care system in California / L. C. Myers, S. M. Parodi, G. J. Escobar, V. X. Liu // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 21. – P. 2195-2198. – DOI: 10.1001/jama.2020.7202.
59. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 / B. Hu, H. Guo, P. Zhou, Z. L. Shi // Nat. Rev. Microbiol. – 2021. – Vol. 19, № 3. – P. 141-154. – DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7.
60. Chronic hospital nurse understaffing meets COVID-19: an observational study / Lasater KB, Aiken LH, Sloane DM [et al.] // BMJ Qual. Saf. – 2021. – Vol. 30, № 8. – P. 639-647. – DOI: 10.1136/bmjqs-2020-011512.
61. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 / J. R. Lechien, C. M. Chiesa-Estomba, S. Place [et al.] // J. Intern. Med. – 2020. – Vol. 288, P. 3. – P. 335–344. – DOI: 10.1111/joim.13089.
62. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study / H. Qiu, J. Wu, L. Hong [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 689–696. – DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.
63. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China: a retrospective multicenter study / J. Xie, W. Wu, S. Li [et al.] // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46, № 10. – P. 1863–1872. – DOI: 10.1007/s00134-020-06211-2.
64. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study / E. Estenssoro, C. I. Loudet, F. G. Ríos [et al.] // Lancet Respir Med. – 2021. – Vol. 9, № 9. – P. 989–998. – DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00229-0.

65. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 11. – P. 1061–1069. – DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
66. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. 1708–1720. – DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
67. Clinical Characteristics of Refractory Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China / P. Mo, Y. Xing, Y. Xiao [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 73, № 11. – P. e4208-e4213. – DOI: 10.1093/cid/ciaa270.
68. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19 / Y. Wang, X. Lu, Y. Li [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2020. – Vol. 201, № 11. – P. 1430–1434. – DOI: 10.1164/rccm.202003-0736LE.
69. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang, Y. Yu, J. Xu [et al.] // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 475–481. – DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
70. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1054–1062. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
71. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury / C. D. Russell, J. E. Millar, J. K. Baillie // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. P. 473–475. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
72. Clinical features and dynamics of viral load in imported and non-imported patients with COVID-19 / T. Xu, C. Chen, Z. Zhu [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 94. – P. 68–71. – DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.022.
73. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497–506. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

74. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS / C. Ferrando, F. Suarez-Sipmann, R. Mellado-Artigas [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46, № 12. – P. 2200–2211. – DOI: 10.1007/s00134-020-06192-2.
75. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series // *BMJ.* – 2020. – Vol. 368. – P. m792. – DOI: 10.1136/bmj.m792.
76. Clinical review: fever in septic ICU patients – friend or foe? / Y. Launey, N. Nessler, Y. Mallédant, P. Seguin // *Crit. Care.* – 2011 – Vol. 15, № 3. – P. 222. – DOI: 10.1186/cc10097.
77. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019 / Z. Zhu, T. Cai, L. Fan [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 95. – P. 332–339. – DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.041.
78. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review / E. Ortiz-Prado, K. Simbaña-Rivera, L. Gómez-Barreno [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2020;98(1):115094. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094.
79. Clinicolaboratory study of 25 fatal cases of COVID-19 in Wuhan / W. J. Tu, J. Cao, L. Yu [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 1117–1120. – DOI: 10.1007/s00134-020-06023-4.
80. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes / M. A. Hill, C. Mantzoros, J. R. Sowers // *Metabolism.* – 2020. – Vol. 107. – P. 154217. – DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154217.
81. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis / M. S. Kim, M. H. An, W. J. Kim, T. H. Hwang // *PLoS Med.* – 2020. – Vol. 17, № 12. – P. e1003501. – DOI: 10.1371/journal.pmed.1003501.
82. COVID-19: The Covid-19 Open Research Dataset / L. L. Wang, K. Lo, Y. Chandrasekhar [et al.] // *ArXiv [Preprint]*. – 2020. – DOI: arXiv:2004.10706v2.

83. Coronavirus Disease 2019 Temperature Trajectories Correlate with Hyperinflammatory and Hypercoagulable Subphenotypes / S. V. Bhavani, P. A. Verhoef, C. L. Maier [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2022. – Vol. 50, № 2. – P. 212–223. – DOI: 10.1097/CCM.0000000000005397.
84. Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond / J. W. Yang, L. Yang, R. G. Luo, J. F. Xu [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2020. – Vol. 26, № 9. – P. 1171–1177. – DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.020.
85. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome / Y. M. Arabi, Y. Mandourah, F. Al-Hameed [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 197, № 6. – P. 757–767. – DOI: 10.1164/rccm.201706-1172OC.
86. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis / R. A. Siemieniuk, M. O. Meade, P. Alonso-Coello [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 163, № 7. – P. 519–528. – DOI: 10.7326/M15-0715.
87. Corticosteroid Therapy Is Associated with Improved Outcome in Critically Ill Patients With COVID-19 With Hyperinflammatory Phenotype / H. Chen, J. Xie, N. Su, [et al.] // *Chest.* – 2021. – Vol. 159, № 5. – P. 1793–1802. DOI: 10.1016/j.chest.2020.11.050.
88. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study / G. Moreno, A. Rodríguez, L. F. Reyes [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2018. – Vol. 44, № 9. – P. 1470–1482. – DOI: 10.1007/s00134-018-5332-4.
89. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes / J. van Paassen, J. S. Vos, E. M. Hoekstra [et al.] // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 696. – DOI: 10.1186/s13054-020-03400-9.
90. Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: a systematic review and meta-analysis / J. W. Yang, L. C. Fan, X. Y. Miao [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2015. – Vol. 21, № 10. – P. 956–963. – DOI: 10.1016/j.cmi.2015.06.022.

91. Corticosteroids use for COVID-19: an overview of systematic reviews / M. Cruciani, I. Pati, F. Masiello [et al.] // *Infez. Med.* – 2022. – Vol. 30, № 4. – P. 469–479. – DOI: 10.53854/liim-3004-1.
92. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS / P. G. Gibson, L. Qin, S. H. Puah // *Med. J. Aust.* – 2020. – Vol. 213, № 2. – P. 54–56. – DOI: 10.5694/mja2.50674.
93. COVID-19 and non-COVID ARDS patients demonstrate a distinct response to low dose steroids – A retrospective observational study / A. Longobardo, T. A. C. Snow, C. Montanari [et al.] // *J. Crit. Care.* – 2021. – Vol. 62. – P. 46–48. – DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.11.012.
94. COVID-19 epidemiological update – 17 June 2024. <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-168>.
95. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes – a systematic review and meta-analysis / R. Chang, K. M. Elhusseiny, Y. C. Yeh, W. Z. Sun // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 2. – P. e0246318. – DOI: 10.1371/journal.pone.0246318.
96. COVID-19 in critical care: epidemiology of the first epidemic wave across England, Wales and Northern Ireland / A. Richards-Belle, I. Orzechowska, D. W. Gould [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46, № 11. – P. 2035–2047. – DOI: 10.1007/s00134-020-06267-0.
97. COVID-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region – Case Series / P. K. Bhatraju, B. J. Ghassemieh, M. Nichols [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 21. – P. 2012–2022. – DOI: 10.1056/NEJMoa2004500.
98. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes / M. Apicella, M. C. Campopiano, M. Mantuano [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8, № 9. – P. 782–792. – DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2.

99. 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 / G. Grasselli, A. Zangrillo, A. Zanella [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 16. – P. 1574–1581. – DOI: 10.1001/jama.2020.5394.
100. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? / L. Gattinoni, D. Chiumello, S. Rossi // Crit. Care. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 154. DOI: 10.1186/s13054-020-02880-z.
101. COVID-19 Treatment Guidelines-NIH. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11/11/21]).
102. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Current knowledge on pathophysiology and ICU treatment – A narrative review / C. A. Pfortmueller, T. Spinetti, R. D. Urman [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. – 2021. – Vol. 35, № 3. – P. 351–368. – DOI: 10.1016/j.bpa.2020.12.011.
103. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study / J. J. Manson, C. Crooks, M. Naja [et al.] // Lancet Rheumatol. – 2020. – Vol. 2, № 10. – P. e594-e602. – DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30275-7.
104. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study // Intensive Care Med. – 2021. – Vol. 47, № 1. – P. 60–73. – DOI: 10.1007/s00134-020-06294-x.
105. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection / Y. M. Arabi, R. Fowler, F. G. Hayden // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46, № 2. – P. 315–328. – DOI: 10.1007/s00134-020-05943-5.
106. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response / G. Grasselli, A. Pesenti, M. Cecconi [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 16. – P. 1545–1546. – DOI: 10.1001/jama.2020.4031.

107. Critically ill patients with COVID-19 in Hong Kong: a multicentre retrospective observational cohort study / L. Ling, C. So, H. P. Shum [et al.] // *Crit. Care Resusc.* – 2020. – Vol. 22, № 2. – 119–125.
108. Dealing with psychological distress by healthcare professionals during the COVID-19 pandemic / M. B. Petzold, J. Plag, A. Ströhle // *Nervenarzt.* – 2020. – Vol. 91, № 5. – P. 417–421. – DOI: 10.1007/s00115-020-00905-0.
109. Delving beneath the surface of hyperinflammation in COVID-19 / K. Reddy, A. J. Rogers, D. F. McAuley // *Lancet Rheumatol.* – 2020. – Vol. 2, № 10. – P. e578–e579. – DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30304-0.
110. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19 / W. Liang, H. Liang, L. Ou [et al.] // *JAMA Intern. Med.* 2020. – Vol. 180, № 8. – P. 1081–1089. – DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.2033.
111. Development of a clinical risk score to predict death in patients with COVID-19 / G. Alhamar, E. Maddaloni, A. Al Shukry [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2022. – Vol. 38, № 5. – P. 3526. – DOI: 10.1002/dmrr.3526.
112. Dexamethasone and remdesivir: finding method in the COVID-19 madness / P. Vetter, L. Kaiser, A. Calmy [et al.] // *Lancet Microbe.* – 2020 Vol. 1, № 8. – P. e309–e310. – DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30173-7.
113. Dexamethasone for COVID-19: preliminary findings // *Drug Ther. Bull.* – 2020. – Vol. 58, № 9. – P. 133. – DOI: 10.1136/dtb.2020.000045.
114. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 / P. Horby, W. S. Lim, J. R. Emberson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 384, № 8. – P. 693–704. – DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
115. Dexamethasone in Patients Hospitalized with COVID-19: Whether, When and to Whom / L. Calzetta, M. Aiello, A. Frizzelli [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 8. – P. 1607. – DOI: 10.3390/jcm10081607.
116. Dexamethasone may improve severe COVID-19 via ameliorating endothelial injury and inflammation: A preliminary pilot study / W. Y. Kim, O. J. Kweon, M.

- J. Cha [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 7. – P. e0254167. – DOI: 10.1371/journal.pone.0254167.
117. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial / J. Villar, C. Ferrando, D. Martínez [et al.] // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8, № 3. – P. 267–276. – DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5
 118. Diabetes as a Risk Factor for Poor Early Outcomes in Patients Hospitalized With COVID-19 / J. Seiglie, J. Platt, S. J. Cromer [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43, № 12. – P. 2938–2944. – DOI: 10.2337/dc20-1506.
 119. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations / A. K. Singh, R. Gupta, A. Ghosh, A. Misra // Diabetes Metab. Syndr. – 2020. – Vol. 14, № 4. – P. 303–310. – DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.004.
 120. Drug treatments for COVID-19: living systematic review and network meta-analysis / R. A. Siemieniuk, J. J. Bartoszko, D. Zeraatkar [et al.] // BMJ. – 2020. – Vol. 370. – P. m2980. – DOI: 10.1136/bmj.m2980.
 121. Dynamics of disease characteristics and clinical management of critically ill COVID-19 patients over the time course of the pandemic: an analysis of the prospective, international, multicentre RISC-19-ICU registry / P. D. Wendel-Garcia, A. Moser, M. M. Jeitziner [et al.] // Crit. Care. – 2022. – Vol. 26, № 1. – P. 199. – DOI: 10.1186/s13054-022-04065-2.
 122. Early Fever Is Associated with Clinical Outcomes in Patients with Coronavirus Disease / F. M. Ding, Y. Feng, L. Han [et al.] // Front Public Health. – 2021. – Vol. 9. – P. 712190. – DOI: 10.3389/fpubh.2021.712190.
 123. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19 / R. Fadel, A. R. Morrison, A. Vahia [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 71, № 16. – P. 2114-2120. – DOI: 10.1093/cid/ciaa601.
 124. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial / M. W. Munch., S. N. Myatra, B. K. T.

- Vijayaraghavan [et al.] // JAMA. – 2021. – Vol. 326, № 18. – P. 1807–1817. – DOI: 10.1001/jama.2021.18295.
125. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial / A. Torres, O. Sibila, M. Ferrer [et al.] // JAMA. – 2015. – Vol. 313, № 7. – P. 677–686. – DOI: 10.1001/jama.2015.88.
 126. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial / P. F. Dequin, N. Heming, F. Meziani [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 13. – P. 1298-1306. – DOI: 10.1001/jama.2020.
 127. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients with Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial / D. C. Angus, L. Derde, F. Al-Beidh, [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 13. – P. 1317–1329. – DOI: 10.1001/jama.2020.17022.
 128. Effectiveness and safety of glucocorticoids to treat COVID-19: a rapid review and meta-analysis / S. Lu, Q. Zhou, L. Huang [et al.] // Ann. Transl. Med. – 2020. – Vol. 8, № 10. – P. 627. – DOI: 10.21037/atm-20-3307.
 129. Effects of age on plasma glucose levels in non-diabetic Hong Kong Chinese / G. T. Ko, H. P. Wai, J. S. Tang // Croat. Med. J. – 2006. – Vol. 47, № 5. – P. 709-713.
 130. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome / K. P. Steinberg, L. D. Hudson, R. B. Goodman [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354, № 16. – P. 1671–1684. – DOI: 10.1056/NEJMoa051693.
 131. Elevated plasma IL-6 and CRP levels are associated with adverse clinical outcomes and death in critically ill SARS-CoV-2 patients: inflammatory response of SARS-CoV-2 patients / J. R. Lavillegrand, M. Garnier, A. Spaeth [et al.] // Ann. Intensive Care. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 9. – DOI: 10.1186/s13613-020-00798-x.

132. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study / J. Wu, J. Huang, G. Zhu [et al.] // *BMJ Open Diabetes Res. Care.* – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. e001476. – DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001476.
133. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore / B. E. Young, S. W. X. Ong, S. Kalimuddin [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 15. – P. 1488–1494. – DOI: 10.1001/jama.2020.3204.
134. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 507–513. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
135. Epidemiological and Clinical Features of SARS-CoV-2: A Retrospective Study from East Karachi, Pakistan / S. Tahir, S. A. Tahir, T. Bin Arif [et al.] // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12, № 6. – P. e8679. – DOI: 10.7759/cureus.8679.
136. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis / R. Verity, L. C. Okell, I. Dorigatti [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 20, №6. – P. 669–677. – DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7.
137. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY / E. J. Williamson, A. J. Walker, K. Bhaskaran [et al.] // *Nature.* – 2020. – Vol. 584, № 7821. – P. 430–436. – DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4.
138. Factors Associated with Death in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 in the US / S. Gupta, S. S. Hayek, W. Wang [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2020. – Vol. 180, № 11. – P. 1436–1447. – DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3596.
139. Fasting Blood Glucose and COVID-19 Severity: Nonlinearity Matters / B. Alahmad, A. A. Al-Shammar, A. Bennakhi [et al.] // *Diabetes Care.* – 2020. – Vol. 43, № 12. – P. 3113–3116. – DOI: 10.2337/dc20-1941.
140. 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 / S. Wang, P. Ma, S. Zhang [et al.] // *Diabetologia*. – 2020. – Vol. 63, № 10. – P. 2102–2111. – DOI: 10.1007/s00125-020-05209-1.
141. Fever in the ICU: A Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients / R. L. Choron, C. A. Butts, C. Bargoud [et al.] // *J. Intensive Care Med*. – 2021. – Vol. 36, № 4. – P. 484–493. – DOI: 10.1177/0885066620979622.
 142. Fever Patterns, Cytokine Profiles, and Outcomes in COVID-19 / D. H. L. Ng, C. Y. Choy, Y. H. Chan [et al.] // *Open Forum Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 7, № 9. – P. ofaa375. – DOI: 10.1093/ofid/ofaa375.
 143. Frequency of impaired glucose tolerance in obese patients / M. S. Ahmad, S. Iqtadar, S. U. Mumtaz [et al.] // *AKEMU*. – 2017. – Vol. 23. – P. 426–559. – DOI: 10.21649/journal.akemu/2017/23.4.546.549.
 144. Functional alteration of innate T cells in critically ill patients with COVID-19 / Y. Jouan, A. Guillon, L. Gonzalez // *J. Exp. Med.* – Published online May 6, 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.03.20089300v1.full.pdf>. _
 145. Global impact of coronavirus disease 2019 infection requiring admission to the ICU: a systematic review and meta-analysis / E. Tan, J. Song, A. M. Deane, M. P. Plummer // *Chest*. – 2021. – Vol. 159. – P. 524–536. – DOI: 10.1016/j.chest.2020.10.014.
 146. Glucose control in the ICU / J. Gunst, A. De Bruyn, G. Van den Berghe // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2019. – Vol. 32, № 2. – P. 156–162. – DOI: 10.1097/ACO.0000000000000706.
 147. Glucose variability measures and their effect on mortality: a systematic review / S. Eslami, Z. Taherzadeh, M. J. Schultz, A. Abu-Hanna // *Intensive Care Med*. – 2011. – Vol. 37, № 4. – P. 583–593. – DOI: 10.1007/s00134-010-2129-5.
 148. Glycaemic variability is associated with all-cause mortality in COVID-19 patients with ARDS, a retrospective subcohort study / B. Hartmann, M. Verket, P. Balfanz [et al.] // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 9862. – DOI: 10.1038/s41598-022-13816-8.

149. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States / B. Bode, V. Garrett, J. Messler [et al.] // *J. Diabetes Sci. Technol.* – 2020. – Vol. 14, № 4. – P. 813–821. DOI: 10.1177/1932296820924469.
150. Glycemic control in non-diabetic critically ill patients / F. Farrokhi, D. Smiley, G. E. Umpierrez // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 25, № 5. – P. 813–824. – DOI: 10.1016/j.beem.2011.05.004.
151. Glycemic Variability in Diabetes Increases the Severity of Influenza / R. J. Marshall, P. Armart, K. D. Hulme [et al.] // *mBio.* – 2020. – Vol. 11, № 2. – P. e02841–19. DOI: 10.1128/mBio.02841-19.
152. Gunst, J. Blood glucose control in the ICU: how tight? / J. Gunst, G. Van den Berghe // *Ann. Transl. Med.* – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. 76. – DOI: 10.21037/atm.2017.01.45.
153. Hamdy, O. Early Observation and Mitigation of Challenges in Diabetes Management of COVID-19 Patients in Critical Care Units / O. Hamdy, R. A. Gabbay // *Diabetes Care.* – 2020. – Vol. 43, № 8. – P. e81–e82. – DOI: 10.2337/dc20-0944.
154. High glycaemic variability is associated with progression of COVID-19 / C. W. S. Hoong, X. E. Yeo, Y. Lin [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2021. – Vol. 58, № 12. – P. 1701–1704. – DOI: 10.1007/s00592-021-01779-7.
155. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation / A. Simonnet, M. Chetboun, J. Poissy [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2020. – Vol. 28, № 7. – P. 1195–1199. – DOI: 10.1002/oby.22831.
156. High-Dose Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in Intensive Care Unit Patients with Severe COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The COVIDICUS Randomized Clinical Trial / L. Bouadma, A. Mekontso-Dessap, C. Burdet [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2022. – Vol. 182, № 9. – P. 906–916. – DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.2168.

157. High-dose dexamethasone treatment for COVID-19 severe acute respiratory distress syndrome: a retrospective study / A. Vecchié, A. Batticciotto, F. Tangianu [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* – 2021. – Vol. 16, № 7. – P. 1913–1919. – DOI: 10.1007/s11739-021-02800-1.
158. Higher blood glucose level associated with body mass index and gut microbiota in elderly people / E. Sepp, H. Kolk, K. Lõivukene, M. Mikelsaar // *Microb. Ecol. Health Dis.* – 2014. – Vol. 25. – DOI: 10.3402/mehd.v25.22857.
159. Higher glycemic variability within the first day of ICU admission is associated with increased 30-day mortality in ICU patients with sepsis / W. C. Chao, C. H. Tseng, C. L. Wu [et al.] // *Ann. Intensive Care.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 17. – DOI: 10.1186/s13613-020-0635-3.
160. Hospitalization and Critical Care of 109 Decedents with COVID-19 Pneumonia in Wuhan, China / R. H. Du, L. M. Liu, W. Yin [et al.] // *Ann. Am. Thorac Soc.* – 2020. – Vol. 17, № 7. – P. 839–846. – DOI: 10.1513/AnnalsATS.202003-225OC.
161. Huang, I. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis / I. Huang, R. Pranata // *J. Intensive Care.* – 2020. – Vol. 8, № 36. – DOI: 10.1186/s40560-020-00453-4.
162. Hyperglycaemia and pulmonary infection / E. H. Baker, D. M. Wood, A. L. Brennan [et al.] // *Proc. Nutr. Soc.* – 2006. – Vol. 65. – № 3. – P. 227–235. – DOI: 10.1079/pns2006499.
163. Hyperglycaemia in critically ill patients: marker or mediator of mortality? / A. M. Corstjens, I. C. van der Horst, J. G. Zijlstra [et al.] // *Crit. Care.* – 2006. – Vol. 10, № 3. – P. 216. – DOI: 10.1186/cc4957.
164. Hyperglycemia at Hospital Admission Is Associated with Severity of the Prognosis in Patients Hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study / A. Coppelli, R. Giannarelli, M. Aragona [et al.] // *Diabetes Care.* – 2020. – Vol. 43, № 10. – P. 2345–2348. – DOI: 10.2337/dc20-1380.
165. Hyperglycemia is a strong predictor of poor prognosis in COVID-19 / S. P. Liu, Q. Zhang, W. Wang [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2020. – Vol. 167. – P. 108338. – DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108338.

166. Hyperglycemia is associated with poor in-hospital outcome in elderly patients with acute ischemic stroke / L. Zhao, L. Wang, M. Lu [et al.] // *Medicine* (Baltimore). – 2019. – Vol. 98, № 31. – P. e16723. – DOI: 10.1097/MD.00000000000016723.
167. Hyperglycemia management in hospitalized patients with COVID-19 / K. Zhou, M. J. Al-Jaghbeer, M. C. Lansang // *Clev. Clin. J. Med.* – 2020. – DOI: 10.3949/ccjm.87a.ccc012.
168. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19 / S. Shibata, H. Arima, K. Asayama [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2020. – Vol. 43, № 10. – P. 1028–1046. – DOI: 10.1038/s41440-020-0515-0.
169. Identifying and quantifying robust risk factors for mortality in critically ill patients with COVID-19 using quantile regression / Z. Linli, Y. Chen, G. Tian [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* – 2021. – Vol. 45. – P. 345–351. – DOI: 10.1016/j.ajem.2020.08.090.
170. Identifying Novel Sepsis Subphenotypes Using Temperature Trajectories / S. V. Bhavani, K. A. Carey, E. R. Gilbert [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 200, №3. – P. 327–335. – DOI: 10.1164/rccm.201806-1197OC.
171. Ilias, I. Hyperglycemia and the novel Covid-19 infection: Possible pathophysiologic mechanisms / I. Ilias, L. Zabuliene // *Med. Hypotheses.* –2020. – Vol. 139, P. 109699. – DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109699.
172. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review / F. Cantini, D. Goletti, L. Petrone [et al.] // *Drugs.* – 2020. – Vol. 80, № 18. – P. 1929–1946. – DOI: 10.1007/s40265-020-01421-w.
173. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis / K. E. Remy, S. C. Brakenridge, B. Francois [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 10. – P. 946–949. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30217-4.
174. Impact of corticosteroids in hospitalised COVID-19 patients / K. S. Ho, B. Narasimhan, L. Difabrizio [et al.] // *BMJ Open Respir Res.* – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. e000766. – DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000766.

175. Impaired Fasting Glucose and Diabetes Are Related to Higher Risks of Complications and Mortality Among Patients with Coronavirus Disease 2019 / J. Zhang, W. Kong, P. Xia [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 11. – P. 525. – DOI: 10.3389/fendo.2020.00525.
176. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe COVID-19 / S. M. Smith, A. Boppana, J. A. Traupman [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2021. – Vol. 93, № 1. – P. 409–415. – DOI: 10.1002/jmv.26227.
177. Importance of hyperglycemia in COVID-19 intensive care patients. Mechanisms and treatment strategies / F. Mirzaei, I. Khodadai, S. A. Vafaei [et al.] // *Prim. Care Diabetes*. – 2021. – S1751-9918(21)00002-4.
178. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey / S. J. Tzotzos, B. Fischer, H. Fischer, M. Zeitlinger // *Crit. Care*. – 2020. – Vol. 24. – P. 1–4. – DOI: 10.1186/s13054-020-03240-7.
179. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies / P. Conti, G. Ronconi, A. Caraffa [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. – 2020. – Vol. 34, № 2. – P. 327–331. – DOI: 10.23812/CONTI-E. PMID: 32171193.
180. Inflammatory biomarkers as independent prognosticators of 28-day mortality for COVID-19 patients admitted to general medicine or ICU wards: a retrospective cohort study / T. Pitre, A. Jones, J. Su [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* – 2021. – Vol. 16, № 6. – P. 1573–1582. – DOI: 10.1007/s11739-021-02637-8.
181. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations / J. Phua, L. Weng, L. Ling [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 506–517. – DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2.
182. Interventions for treatment of COVID-19: A living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project) / S. Juul, E. E. Nielsen, J. Feinberg [et al.] // *PLoS Med.* – 2020. – Vol. 17, № 9. – P. e1003293. – DOI: 10.1371/journal.pmed.1003293.

183. Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project) / S. Juul, E. E. Nielsen, J. Feinberg [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 3. – P. e0248132. – DOI: 10.1371/journal.pone.0248132.
184. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures / R. Pung, C. J. Chiew, B. E. Young [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1039–1046. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30528-6.
185. Kalyani, R. R. Diabetes and altered glucose metabolism with aging / R. R. Kalyani, J. M. Egan // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2013. – Vol. 42, № 2. – P. 333–347. – DOI: 10.1016/j.ecl.2013.02.010.
186. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease / G. Eknoyan, N. Lameire, K. Eckardt [et al.] // Kidney International. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 5–14.
187. Latent Class Analysis Reveals COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome Subgroups with Differential Responses to Corticosteroids / P. Sinha, D. Furfaro, M. J. Cummings [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2021. – Vol. 204, № 11. – P. 1274–1285. – DOI: 10.1164/rccm.202105-1302OC.
188. Low-Dose Corticosteroids for Critically Ill Adults with Severe Pulmonary Infections: A Review / R. Pirracchio, B. Venkatesh, M. Legrand // JAMA. – 2024. – DOI: 10.1001/jama.2024.6096
189. Low-to-Moderate Dosage and Short-Term Use of Corticosteroids Benefit Patients with Severe COVID-19 Infections / L. Yang, L. Peng, W. Wu [et al.] // Front. Microbiol. – 2022. – Vol. 13. – P. 953328. – DOI: 10.3389/fmicb.2022.953328.
190. Luna, B. Drug-induced hyperglycemia / B. Luna, M. N. Feinglos // JAMA. – 2001. – Vol. 286, № 16. – P. 1945–1948. – DOI: 10.1001/jama.286.16.1945.
191. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy / A. R. Gosmanov, G. E. Umpierrez // Curr. Diab. Rep. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 155–162. – DOI: 10.1007/s11892-012-0335-y.

192. Managing Hyperglycemia in the COVID-19 Inflammatory Storm / R. Gianchandani, N. H. Esfandiari, L. Ang [et al.] // *Diabetes*. – 2020. – Vol. 69, № 10. – P. 2048–2053. – DOI: 10.2337/dbi20-0022.
193. Marini, J. J. Management of COVID-19 respiratory distress / J. J. Marini, L. Gattinoni // *JAMA*. – 2020. – DOI: 10.1001/jama.2020.6825.
194. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial / C. M. P. Jeronimo, M. E. L. Farias, F. F. A. Val [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 72, № 9. – P. e373-e381. – DOI: 10.1093/cid/ciaa1177.
195. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial / G. U. Meduri, E. Golden, E. X. Freire [et al.] // *Chest*. – 2007. – Vol. 131, № 4. – P. 954–963. – DOI: 10.1378/chest.06-2100. PMID: 17426195.
196. Meyfroidt, G. Blood glucose amplitude variability in critically ill patients / G. Meyfroidt // *Minerva Anesthesiol.* – 2015. – Vol. 81, № 9. – P. 1010–1018.
197. Moore, J. B. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 / J. B. Moore, C. H. June // *Science*. – 2020. – Vol. 368, № 6490. – P. 473–474. DOI: 10.1126/science.abb8925.
198. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis / S. S. Hasan, Capstick, R. Ahmed [et al.] // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2020. – Vol. 14, № 11. – P. 1149–1163. – DOI: 10.1080/17476348.2020.1804365.
199. Mortality in Patients Hospitalized for COVID-19 vs Influenza in Fall-Winter 2023-2024 / Y. Xie, T. Choi, Z. Al-Aly // *JAMA*. – 2024. – Vol. 331, № 22. – P. 1963–1965. – DOI: 10.1001/jama.2024.7395.
200. MR. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study / M. J. Cummings, M. R. Baldwin, D. Abrams [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10239. – P. 1763–1770. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.

201. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Available online: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov> (accessed on 28 July 2021).
202. Natural history, trajectory, and management of mechanically ventilated COVID-19 patients in the United Kingdom / B. V. Patel, S. Haar, R. Handslip [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2021. – Vol. 47, № 5. – P. 549–565. DOI: 10.1007/s00134-021-06389-z.
203. Newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients / T. Sathish, Y. Cao, N. Kapoor // *Prim Care Diabetes.* – 2021. – Vol. 15, № 1. – P. 194. – DOI: 10.1016/j.pcd.2020.08.014.
204. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19 / H. Li, S. Tian, T. Chen [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2020. – Vol. 22, № 10. – P. 1897–1906. – DOI: 10.1111/dom.14099.
205. Newly diagnosed diabetes vs. pre-existing diabetes upon admission for COVID-19: Associated factors, short-term outcomes, and long-term glycemic phenotypes / S. J. Cromer, C. Colling, D. Schatoff [et al.] // *J. Diabetes Complications.* – 2022. – Vol. 36, № 4. – P. 108145. – DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108145.
206. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial / H. Jamaati, S. M. Hashemian, B. Farzanegan [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 897. – P. 173947. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.173947.
207. Novel Temperature Trajectory Subphenotypes in COVID-19 / S. V. Bhavani, E. S. Huang, P. A. Verhoef, M. M. Churpek // *Chest.* – 2020. – Vol. 158, № 6. – P. 2436–2439. – DOI: 10.1016/j.chest.2020.07.027.
208. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission / J. Lighter, M. Phillips, S. Hochman [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 896–897. – DOI: 10.1093/cid/ciaa415.

209. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity / F. Gao, K. I. Zheng, X. B. Wang // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43, № 7. – P. e72-e74. – DOI: 10.2337/dc20-0682.
210. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia / L. Shang, J. Zhao, Y. Hu [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10225. – P. 683–684. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5.
211. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways / Y. Ding, L. He, Q. Zhang [et al.] // *J. Pathol.* – 2004. – Vol. 203, № 2. – P. 622–630. – DOI: 10.1002/path.1560.
212. Ortolani, C. Hydroxychloroquine and dexamethasone in COVID-19: who won and who lost? / C. Ortolani, E. A. Pastorello // *Clin. Mol. Allergy*. – 2020. – Vol. 18. – P. 17. – DOI: 10.1186/s12948-020-00132-7.
213. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients / A. Ceriello, K. Esposito, L. Piconi [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57, № 5. – P. 1349–1354. – DOI: 10.2337/db08-0063.
214. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong / K. W. Choi, T. N. Chau, O. Tsang [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139, № 9. – P. 715–723. – DOI: 10.7326/0003-4819-139-9-200311040-00005.
215. Outcomes in Patients with Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? / C. Sardu, N. D'Onofrio, M. L. Balestrieri [et al.] // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43, № 7. – P. 1408–1415. – DOI: 10.2337/dc20-0723.
216. Outcomes of COVID-19 Among High-Risk Individuals: A Study Comparing Febrile and Afebrile Presentation / K. Vasanthan, V. Sundar, E. Bhaskar // *J. Clin. Med. Res.* – 2022. – Vol. 14, № 8. – P. 321–326. – DOI: 10.14740/jocmr4791.
217. Perspectives on the Early Quality of Evidence Guiding the Therapeutic Management of SARS-CoV-2: A Systematic Literature Review / K.

- Subramanian, A. Nalli, V. Senthil [et al.] // *Adv. Ther.* – 2020. – Vol. 37, № 10. – P. 4107–4131. – DOI: 10.1007/s12325-020-01460-5.
218. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review / J. M. Sanders, M. L. Monogue, T. Z. Jodlowski, J. B. Cutrell // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 18. – P. 1824–1836. – DOI: 10.1001/jama.2020.6019.
 219. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study / B. Cariou, S. Hadjadj, M. Wargny [et al.] // *Diabetologia.* – 2020. – Vol. 63, № 8. – P. 1500–1515. – DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x.
 220. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS / J. K. Yang, Y. Feng, M. Y. Yuan [et al.] // *Diabet. Med.* – 2006. – Vol. 23, № 6. – P. 623–628. – DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.
 221. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / W. Tian, W. Jiang, J. Yao [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 10. – P. 1875–1883. – DOI: 10.1002/jmv.26050.
 222. Predictors of mortality in Middle East respiratory syndrome (MERS) / K. H. Hong, J. P. Choi, S. H. Hong [et al.] // *Thorax.* – 2018. – Vol. 73, № 3. – P. 286–289. – DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209313.
 223. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm / R. Caricchio, M. Gallucci, C. Dass [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2021. – Vol. 80, № 1. – P. 88–95. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218323.
 224. Preparing for pandemics: a systematic review of pandemic influenza clinical management guidelines / I. Rigby, M. Michelen, V. Cheng [et al.] // *BMC Med.* – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 425. – DOI: 10.1186/s12916-022-02616-6.
 225. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson, J. S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 20. – P. 2052–2059. – DOI: 10.1001/jama.2020.6775.

226. Prevalence and Biochemical Associations of Fever in Adults with Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction Proven Coronavirus Disease Presenting at Tertiary Care Hospitals in Rawalpindi / M. S. Khan, M. Khurram, S. Qaiser [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. e21724. – DOI: 10.7759/cureus.21724.
227. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis / Y. Hu, J. Sun, Z. Dai [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2020. – Vol. 127. – P. 104371. – DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104371.
228. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 94, P. 91–95. – DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
229. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. – *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 12. – P. 1209–1218. – DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30366-0.
230. Prevalence of underlying diseases in died cases of COVID-19: A systematic review and meta-analysis / F. Javanmardi, A. Keshavarzi, A. Akbari [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 10. – P. e0241265. – DOI: 10.1371/journal.pone.0241265.
231. Pro- and Anti-Inflammatory Responses in Severe COVID-19-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome-An Observational Pilot Study / Notz Q, Schmalzing M, Wedekink F [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 581338. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.581338.
232. Prognosis of COVID-19: Changes in laboratory parameters / M. Lagadinou, E. E. Salomou, N. Zareifopoulos [et al.] // *Infez. Med.* – 2020. – Vol. 28. – P. 89-95.
233. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort / P. D. Wendel Garcia, T. Fumeaux, P. Guerci [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2020. – Vol. 25. – P. 100449. – DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100449.

234. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection / H. Han, L. Yang, R. Liu [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2020. – Vol. 58, № 7. – P. 1116–1120. – DOI: 10.1515/cclm-2020-0188.
235. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / T. Sathish, N. Kapoor, Y. Cao [et al.] // Diabetes Obes. Metab. – 2021. – Vol. 23, № 3. – P. 870–874. – DOI: 10.1111/dom.14269.
236. Pulmonary immune responses against SARS-CoV-2 infection: harmful or not? / A. Guillon, P. S. Hiemstra, M. Si-Tahar // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46, № 10. – P. 897–1900. – DOI: 10.1007/s00134-020-06170-8.
237. Quality of and Recommendations for Relevant Clinical Practice Guidelines for COVID-19 Management: A Systematic Review and Critical Appraisal / Y. Y. Wang, Q. Huang, Q. Shen [et al.] // Front. Med. (Lausanne). – 2021. – Vol. 8. – P. 630765. – DOI: 10.3389/fmed.2021.630765
238. Relation of D-dimer levels of COVID-19 patients with diabetes mellitus / Y. Mishra, B. K. Pathak, S. S. Mohakuda [et al.] // Diabetes Metab. Syndr. – 2020. – Vol. 14, № 6. – P. 1927–1930. – DOI: 10.1016/j.dsx.2020.09.035.
239. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen, Y. Cai [et al.] // JAMA. – Intern. Med. – 2020. – Vol. 180, № 7. – P. 934–943. – DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
240. Risk Factors Associated with Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy / G. Grasselli, M. Greco, A. Zanella [et al.] // JAMA Intern. Med. – 2020. – Vol. 180, № 10. – P. 1345–1355. – DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.
241. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis / Z. Zheng, F. Peng, B. Xu, [et al.] // J. Infect. – 2020. – Vol. 81, № 2. – P. e16–e25. – DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
242. Risk of Death in Patients Hospitalized for COVID-19 vs Seasonal Influenza in Fall-Winter 2022-2023 / Y. Xie, T. Choi, Z. Al-Aly // JAMA. – 2023. – Vol. 329, № 19. – P. 1697–1699. – DOI: 10.1001/jama.2023.5348.

243. S2k Guideline – Recommendations for Inpatient Therapy of Patients with COVID-19 / S. Kluge, U. Janssens, T. Welte [et al.] // *Pneumologie*. – 2021. – Vol. 75, № 2. – P. 88-112. – DOI: 10.1055/a-1334-1925.
244. SARS: systematic review of treatment effects / L. J. Stockman, R. Bellamy, P. Garner // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 3, № 9. – P. e343. – DOI: 10.1371/journal.pmed.0030343.
245. Sathish, T. Is newly diagnosed diabetes as frequent as preexisting diabetes in COVID-19 patients? / T. Sathish, Y. Cao // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2021. – 15, № 1. – P. 147–148. – DOI: 10.1016/j.dsx.2020.12.024.
246. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19 pandemic: rapid review / A. Dagens, L. Sigfrid, E. Cai [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369. – P. 1936. – DOI: 10.1136/bmj.m1936.
247. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections / K. E. Remy, M. Mazer, D. A. Striker [et al.] // *JCI Insight*. – 2020. – Vol. 5, № 17. – P. e140329. – DOI: 10.1172/jci.insight.140329.
248. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York / L. Palaiodimos, D. G. Kokkinidis, W. Li [et al.] // *Metabolism*. – 2020. – Vol. 108. – P. 154262. – DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154262.
249. Singh, A. K. Assessment of risk, severity, mortality, glycemic control and antidiabetic agents in patients with diabetes and COVID-19: A narrative review / A. K. Singh, K. Khunti // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2020. – Vol. 165. – P. 108266. – DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108266.
250. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? / P. Sinha, M. A. Matthay, C. S. Calfee // *JAMA Intern. Med.* – 2020. – Vol. 180, № 9. – P. 1152–1154. – DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3313.
251. Steroids in severe pneumonia: a literature review / G. De Pascale, G. Bello, M. Antonelli // *Minerva Anesthesiol.* – 2011. – Vol. 77, № 9. – P. 902–910.

252. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials / C. S. Calfee, K. Delucchi, P. E. Parsons [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2014. – Vol. 2, № 8. – P. 611–620. – DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70097-9.
253. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / W. Alhazzani, M. H. Møller, Y. M. Arabi [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 48, № 6. – P. 440–469. – DOI: 10.1097/CCM.00000000000004363.
254. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19 / C. Wagner, M. Griesel, A. Mikolajewska [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021. – Vol. 8, № 8. – P. CD014963. – DOI: 10.1002/14651858.CD014963.
255. Temperature Trajectory Subphenotypes Correlate with Immune Responses in Patients with Sepsis / S. V. Bhavani, K. S. Wolfe, C. L. Hrusch [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 48, № 11. – P. 1645–1653. – DOI: 10.1097/CCM.00000000000004610.
256. The Association of Lymphocyte count, CRP, D-Dimer, and LDH with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-Analysis / A. H. M. Ali, S. O. O. Mohamed, I. H. E. Elkhidir [et al.] // *Sudan J. Med. Sci. (SJMS)*. –2020. – Vol. 15, № 5. – P. 9–19. – DOI: 10.18502/sjms.v15i5.7146.
257. The associations between fasting plasma glucose levels and mortality of COVID-19 in patients without diabetes / Y. Huang, H. Guo, Y. Zhou [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2020. – Vol. 169. – P. 108448. – DOI: 10.1016/j.diabres.2020.
258. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan / Y. Zhang, H. Li, J. Zhang [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2020. – Vol. 22, № 8. – P. 1443–1454. – DOI: 10.1111/dom.14086.
259. The clinical course and its correlated immune status in COVID-19 pneumonia / R. He, Z. Lu, L. Zhang [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2020. – Vol. 127. – P. 104361. – DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104361.

260. The epidemiology and clinical information about COVID-19 / H. Ge, X. Wang, X. Yuan [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 39, № 6. – P. 1011-1019. – DOI: 10.1007/s10096-020-03874-z.
261. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 / Q. Ye, B. Wang, J. Mao // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 80, № 6. – P. 607–613. – DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
262. The praise of uncertainty: a systematic living review to evaluate the efficacy and safety of drug treatments for patients with COVID-19 / F. Cruciani, L. Amato, F. De Crescenzo [et al.] // *Recenti Prog. Med.* – 2021. – Vol. 112, № 3. – P. 195–206. – DOI: 10.1701/3565.35458.
263. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries / M. C. Grant, L. Geoghegan, M. Arbyn // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 6. – P. e0234765. – DOI: 10.1371/journal.pone.0234765.
264. The prognostic role of hyperglycemia and glucose variability in covid-related acute respiratory distress syndrome / C. Lazzeri, M. Bonizzoli, S. Batacchi [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2021. – Vol. 175. – P. 108789. – DOI: 10.1016/j.diabres.2021.108789.
265. The prognostic role of peak glycemia and glucose variability in trauma: a single-center investigation / C. Lazzeri, M. Bonizzoli, G. Cianchi [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2020. – Vol. 57, № 8. – P. 931–935. – DOI: 10.1007/s00592-020-01493-w.
266. Thresholds of Glycemia and the Outcomes of COVID-19 Complicated with Diabetes: A Retrospective Exploratory Study Using Continuous Glucose Monitoring / Y. Shen, X. Fan, Zhang L [et al.] // *Diabetes Care.* – 2021. – Vol. 44, № 4. – P. 976–982. – DOI: 10.2337/dc20-1448.
267. Time course of risk factors associated with mortality of 1260 critically ill patients with COVID-19 admitted to 24 Italian intensive care units / A. Zanella, G. Florio, M. Antonelli [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2021. – Vol. 47, № 9. – P. 995–1008. – DOI: 10.1007/s00134-021-06495-y.

268. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed / A. Wang, W. Zhao, Z. Xu, J. Gu [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2020. – Vol. 162, P. 108118. – DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108118.
269. Trustworthy Clinical Practice Guidelines of Pharmacological Treatments for Hospitalized Patients With COVID-19-A Scarce Resource / K. W. Davidson, C. M. Alfano, F. Hill-Briggs // *JAMA Netw. Open.* – 2021. – Vol. 4, № 12. –P. e2138621. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.38621.
270. Use of glucocorticoids in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis and trial sequential analysis / Y. Zayed, M. Barbarawi, E. Ismail [et al.] // *J. Intensive Care.* – 2020. – Vol. 8. – P. 43. – DOI: 10.1186/s40560-020-00464-1.
271. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study / M. Botta, A. M. Tsonas, J. Pillay [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2021. – Vol. 9, № 2. – P. 139–148. – DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30459-8.
272. WHO. Clinical Management of COVID-19. 2021. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1> (accessed on 28 July 2021).

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Клинические и лабораторные характеристики выживших и умерших пациентов

Характеристики	Временные точки						p
	Выжившие пациенты			Умершие пациенты			
	Госпитализация	Перевод в ОРИТ	Начало ИВЛ	Госпитализация	Перевод в ОРИТ	Начало ИВЛ	
САД, мм рт. ст.	95,0 (83,7–106,3)	93,8 (74,8–112,8)	87,8 (72,1–103,5)	95,1 (85,1–105,1)	96,2 (83,6–108,8)	89,6 (71,8–107,4)	*1,000 *0,724 ***0,744
ЧСС, уд/мин	89,7 (75,2–104,2)	86,2 (72,8–99,6)	92,6 (72,5–112,7)	87,4 (76,0–98,8)	84,4 (70,3–98,5)	85,9 (69,7–102,1)	*0,520 *0,683 ***0,279
ЧДД, вд/мин	23,4 (20,9–25,9)	25,2 (22,6–27,8)	28,1 (23,0–33,2)	23,3 (20,3–26,3)	23,8 (20,6–27,0)	25,4 (20,8–30,0)	*0,921 *0,191 *0,002
Температура тела, °C	37,4 (36,7–38,1)	36,9 (36,3–37,5)	36,9 (36,2–37,6)	37,3 (36,6–38,0)	36,9 (36,5–37,3)	36,6 (35,9–37,3)	*0,692 *1,000 ***0,236
SpO ₂ /FiO ₂ , %	177,4 (164,1–190,4)	115,2 (67,6–162,8)	90,4 (76,3–104,5)	174,8 (158,4–191,2)	120,8 (58,7–182,9)	90,0 (76,7–103,3)	*0,719 *0,754 ***1,000
Гемоглобин, г/л	125,8 (100,4–151,2)	119,8 (93,7–145,9)	115,0 (89,5–	124,2 (96,8–151,2)	123,4 (99,9–157,0)	114,1 (87,9–	*0,835 *0,758 ***0,914

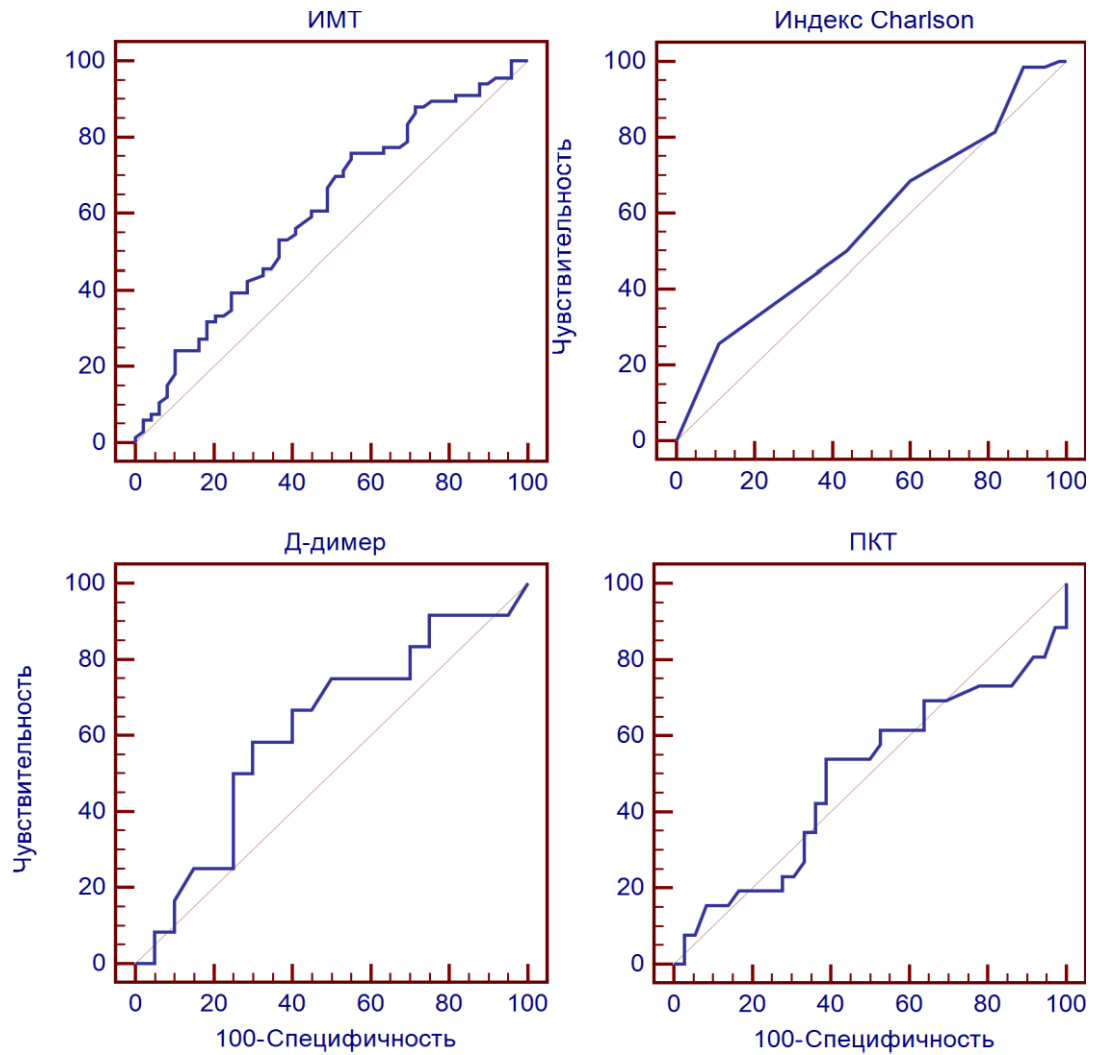
			140,5)			140,3)	
Эритроциты, *10 ⁶ /мкл	4,2 (3,3–5,1)	3,9 (3,1–4,7)	3,9 (3,0–4,7)	4,2 (3,4–5,0)	4,1 (3,3–4,9)	3,9 (3,0–4,8)	*1,000 *0,489 ***1,000
Лейкоциты, *10 ³ /мкл	8,4 (4,2–12,6)	11,6 (5,6–17,6)	14,7 (6,1–23,3)	8,9 (3,3–14,5)	12,5 (5,1–19,9)	15,5 (4,2–26,8)	*0,796 *0,715 ***0,828
Лимфоциты, *10 ³ /мкл	1,15 (0,35–1,95)	0,83 (0,20–1,46)	0,90 (0,15–1,65)	1,03 (0,37–1,69)	0,66 (0,06–1,24)	0,68 (0,14–1,22)	*0,647 *0,439 ***0,343
Нейтрофилы, *10 ³ /мкл	8,4 (7,4–9,3)	8,8 (7,9–9,7)	8,5 (7,3–9,7)	8,1 (6,8–9,4)	8,4 (7,5–9,4)	8,6 (7,6–9,6)	*0,474 *0,234 ***0,780
Тромбоциты, *10 ³ /мкл	194,1 (100,5–187,7)	216,2 (103,1–329,3)	193,6 (78,5–308,7)	202,4 (112,2–292,6)	214,7 (111,2–318,2)	206,0 (94,5–317,5)	*0,762 *0,979 ***0,769
Глюкоза, ммоль/л	9,1 (3,7–14,5)	9,3 (4,6–14,0)	10,2 (6,7–15,7)	8,4 (4,8–12,0)	8,2 (4,4–12,0)	10,2 (2,1–18,3)	*0,665 *0,471 ***1,000
Натрий, ммоль/л	139,2 (131,4–147,0)	139,8 (132,4–159,6)	143,2 (132,7–153,7)	138,1 (131,7–144,5)	138,5 (133,1–143,9)	141,6 (133,5–149,7)	*0,700 *0,568 ***0,430
Калий, ммоль/л	4,4 (3,3–5,5)	4,3 (3,6–	4,7	4,6 (3,4–5,8)	4,2 (3,3–	4,7	*0,632 *0,735 ***1,000

		5,0)	(3,4– 6,0)		5,1)	(3,2– 6,2)	
Били- рубин, мкмоль/л	8,9 (3,2– 15,0)	10,6 (4,9– 26,3)	12,4 (7,0– 25,5)	12,5 (3,2– 32,2)	10,4 (6,0– 24,8)	8,6 (3,9– 14,3)	*0,388 *0,956 *0,004
Креатини, мкмоль/л	107,5 (29,7– 185,3)	101,1 (32,6– 209,6)	118,5 (60,7– 220,2)	87,9 (42,6– 133,2)	82,7 (32,7– 147,6)	101,0 (58,0– 198,0)	*0,382 *0,518 ***0,528
АЛТ, Ед/л	35,3 (16,5– 54,1)	39,0 (12,8– 65,2)	42,7 (10,3– 85,2)	33,4 (17,1– 59,7)	39,8 (12,7– 66,9)	52,9 (13,8– 102,0)	*0,795 *0,917 ***0,509
АСТ, Ед/л	53,6 (17,8– 89,4)	54,1 (12,5– 105,7)	64,1 (18,5– 99,7)	54,7 (10,2– 99,2)	63,9 (13,9– 150,0)	62,9 (11,7– 107,2)	*0,946 *0,642 ***0,951
МНО	1,1 (0,9– 1,3)	1,2 (1,0– 1,4)	1,3 (0,9– 1,7)	1,2 (0,8– 1,6)	1,2 (0,9– 1,5)	1,3 (0,7– 1,9)	*0,555 *1,000 ***1,000
АЧТВ, сек	33,9 (25,1– 42,7)	33,8 (25,3– 42,3)	36,5 (19,7– 53,3)	32,6 (24,1– 41,1)	34,4 (18,6– 50,2)	33,7 (20,2– 47,2)	*0,677 *1,000 ***0,642
Фибриноге н, г/л	5,2 (4,1– 6,3)	4,8 (3,4– 6,2)	4,1 (2,8– 5,4)	4,7 (3,5– 5,9)	4,7 (3,1– 6,3)	3,5 (2,2– 4,8)	*0,233 *0,855 ***0,203
Белок, г/л	62,6 (50,4–	57,3		66,3 (59,0–	59,0		*0,384 *0,479

	74,8)	(48,4– 66,2)	50,9 (43,2– 58,6)	73,6)	(50,4– 67,6)	54,0 (45,3– 62,7)	***0,294
Альбумин, г/л	32,5 (26,4– 38,6)	28,6 (24,0– 33,2)	26,2 (20,4– 32,0)	32,8 (26,1– 39,5)	30,5 (24,4– 36,6)	29,4 (24,8– 34,0)	*0,895 *0,318 ***0,086
СРБ, мг/л	101,7 (15,1– 188,3)	98,9 (14,4– 193,4)	97,3 (24,3– 153,9)	123,5 (23,2– 245,9)	106,9 (17,6– 196,2)	118,1 (12,2– 234,0)	*0,544 *0,802 ***0,523

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). *u-тест; ***ANOVA-тест. АЛТ/АСТ – аланин-/аспартатаминотрансфераза; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; МНО – международное нормализованное отношение; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; САД – среднее артериальное давление; СРБ – С-реактивный белок; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; SpO₂ – сатурация крови кислородом.

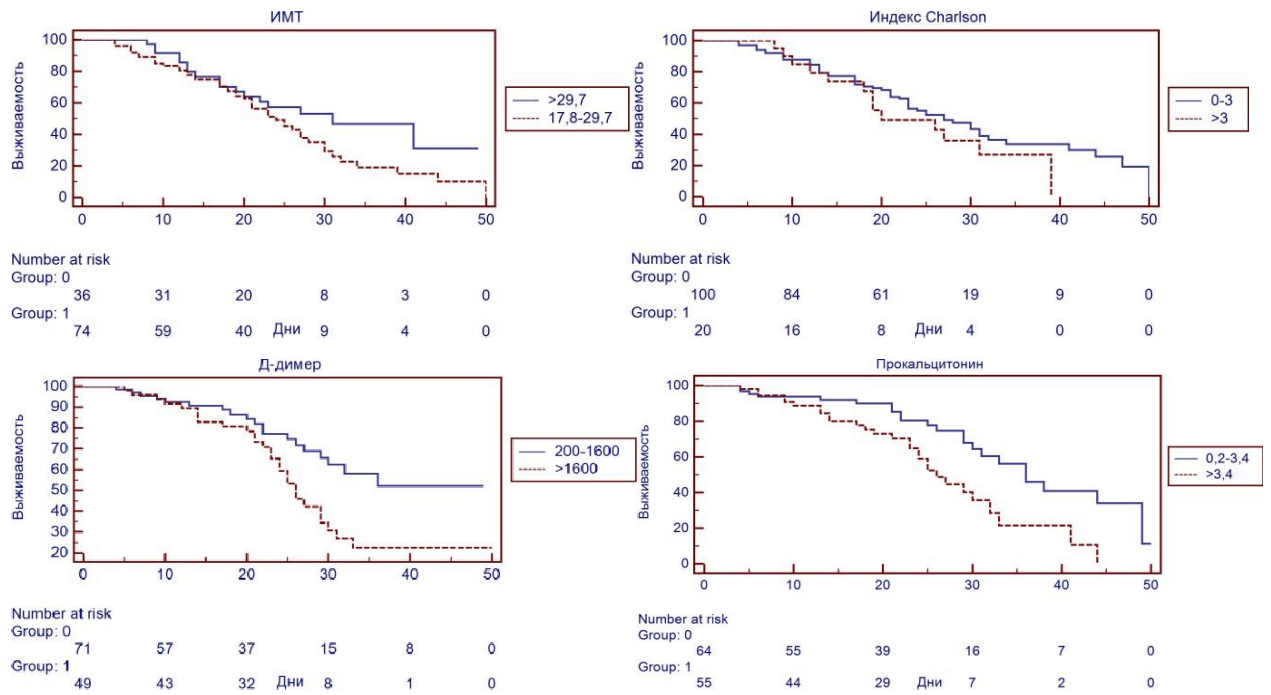
Приложение Б



Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ПКТ – прокальцитонин.

Прогностическая ценность антропометрических, анамнестических и лабораторных характеристик пациентов в оценке риска смерти

Приложение В



Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от антропометрических, анамнестических и лабораторных характеристик пациентов

Приложение Г

Лабораторные характеристики пациентов в группах температурных паттернов

Характеристики	Группа Ia	Группа Ib	Группа Ic	Величина p
Биомаркеры воспаления				
Лейкоциты, $\cdot 10^3/\text{мкл}$	9,3 (6,1–10,6)	9,1 (6,8–11,5)	9,4 (6,6–10,9)	*Ia-Ib 0,826 *Ib-Ic 0,805 *Ia-Ic 0,935
Ферритин, мкг/л	5,7 (3,6–7,7)	6,1 (4,0–8,2)	5,9 (3,8–8,0)	*Ia-Ib 0,627 *Ib-Ic 0,856 *Ia-Ic 0,861
Биомаркеры дисфункции систем-мишеней				
Креатинин, мкмоль/л	75 (51–168)	97 (67–212)	88 (59–186)	*Ia-Ib 0,031 *Ib-Ic 0,803 *Ia-Ic 0,695
Общий билирубин, мкмоль/л	13,7 (10,7–15,4)	11,9 (7,3–13,7)	13,7 (8,7–17,1)	*Ia-Ib 0,116 *Ib-Ic 0,323 *Ia-Ic 1,000
Фибриноген, г/л	3,0 (1,2–5,3)	3,2 (1,4–6,5)	2,9 (1,0–5,1)	*Ia-Ib 0,830 *Ib-Ic 0,734 *Ia-Ic 0,929
Тропонин I, нг/мл	0,2 (0,1–0,4)	0,2 (0,1–0,3)	0,3 (0,1–0,4)	*Ia-Ib 1,000 *Ib-Ic 0,096 *Ia-Ic 0,229

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). * u-тест.

Приложение Д

Клинико-лабораторные характеристики групп пациентов в группах
вариабельности гликемии

Характеристики	Группа IIa	Группа IIb	p
САД, мм рт. ст.	82,8 (68,3–100,5)	87,8 (62,8–101,0)	*0,480
ЧСС, в мин	89,1 (77,2–103,2)	93,4 (80,2–107,4)	*0,425
ЧДД, в мин	26,2 (24,0–35,5)	28,0 (25,5–36,0)	*0,425
Температура тела, °C	37,5 (36,8–38,2)	37,2 (36,5–37,8)	*0,279
Лейкоциты, $\cdot 10^3/\text{мкл}$	8,4 (6,5–11,6)	8,7 (6,3–12,5)	*0,791
Лимфоциты, $\cdot 10^3/\text{мкл}$	0,8 (0,4–1,1)	0,7 (0,5–1,2)	*0,482
Тромбоциты, $\cdot 10^3/\text{мкл}$	209 (196–309)	202 (184–297)	*0,760
АЛТ, Ед/л	40,5 (26,4–64,0)	34,2 (25,3–63,4)	*0,418
ЛДГ, Ед/л	466 (352–691)	496 (370–756)	*0,681
Фибриноген, г/л	3,9 (2,7–5,2)	3,9 (2,7–5,0)	*1,000

Примечание. Данные представлены как медиана (25%–75% МКР). *u-тест. АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; САД – среднее артериальное давление; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений.