

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-22-30>  
УДК: 616.153.455-008.61-02-08:[616.98:578.834.1-036.21]

# Механизмы развития гипергликемии и способы ее коррекции при новой коронавирусной инфекции

В.И. Петров, О.В. Шаталова, Г.М. Глазова

Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, Российская Федерация, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

## Аннотация

Гипергликемия стала актуальной проблемой при новой коронавирусной инфекции, так как является предиктором тяжелого течения и плохих исходов как у больных сахарным диабетом (СД), так и у больных без диабета. В статье описаны возможные механизмы развития гипергликемии при новой коронавирусной инфекции COVID-19 с учетом особенностей патогенеза и течения заболевания, репродукции SARS-CoV-2, способы коррекции гипергликемии путем назначения различных режимов инсулинотерапии на основании проведенного обзора отечественной и зарубежной литературы.

|  |  |
|--|--|
| <b>Ключевые слова:</b>                       | новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, гипергликемия, механизм развития, нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентность, сахарный диабет, гликемический контроль, лечение.   |
| <b>Конфликт интересов:</b>                   | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.   |
| <b>Прозрачность финансовой деятельности:</b> | работа выполнена при финансовой поддержке гранта ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Проект «Особенности фармакологической коррекции гипергликемии у больных COVID-19 и сахарным диабетом 2-го типа».   |
| <b>Для цитирования:</b>                      | Петров В.И., Шаталова О.В., Глазова Г.М. Механизмы развития гипергликемии и способы ее коррекции при новой коронавирусной инфекции. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):22–30. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-22-30">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-22-30</a> . |

## The mechanisms of hyperglycemia and its management in new coronavirus infection

Vladimir I. Petrov, Olga V. Shatalova, Ganna M. Glazova

Volgograd State Medical University,  
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

## Abstract

Hyperglycemia has become an urgent problem in new coronavirus infection as it is a predictor of a severe course and poor outcomes in both diabetic and non-diabetic patients. This article describes possible mechanisms of hyperglycemia development in new coronavirus infection COVID-19 taking into account peculiarities of pathogenesis and course of the disease, reproduction of SARS-CoV-2, and the ways for hyperglycemia correction by administering different insulin therapy regimens based on the review of national and foreign literature.

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>Keywords:</b>             | COVID-19, SARS-CoV-2, hyperglycemia, mechanism, disorders of carbohydrate metabolism, insulin resistance, diabetes mellitus, hyperglycemia management, treatment.  |
| <b>Conflict of interest:</b> | the authors do not declare a conflict of interest.   |
| <b>Financial disclosure:</b> | the work was carried out in a framework of research project supported by research grant from Volgograd State Medical University. The project is titled "Specific features of pharmacological correction of hyperglycemia in patients with COVID-19 and type 2 diabetes mellitus".  |
| <b>For citation:</b>         | Petrov V.I., Shatalova O.V., Glazova G.M. The mechanisms of hyperglycemia and its management in new coronavirus infection. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):22–30. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-22-30">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-22-30</a> . |

Глазова Ганна Михайловна, e-mail: [ganna.glazova.91@mail.ru](mailto:ganna.glazova.91@mail.ru).

## Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, продолжает распространяться по планете. По состоянию на начало июня 2022 г. в мире было зарегистрировано 529 410 287 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, включая 6 296 771 случай смерти [1]. Выделяют несколько факторов, связанных с повышенным риском смертности от COVID-19. К ним относятся мужской пол, пожилой возраст (старше 65 лет), наличие артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД), хронической обструктивной болезни легких, злокачественных новообразований [2]. При этом СД играет решающую роль в смертности госпитализированных пациентов с COVID-19 [3].

По данным британского исследования, госпитальная смертность, связанная с COVID-19, составила 23 804 пациента, из которых 31,4% имели СД 2-го типа и 1,5% – СД 1-го типа. С поправкой на возраст, пол, социальную депривацию, этническую принадлежность и географический регион, отношение шансов риска смерти, связанной с COVID-19, у госпитализированных больных составило 3,51 (95% ДИ: 3,16–3,90) у людей с СД 1-го типа и 2,03 (1,97–2,09) – у людей с СД 2-го типа по сравнению с людьми без диабета [4]. СД повышает вероятность тяжелого течения и смерти при коронавирусной инфекции [5].

Известно, что новая коронавирусная инфекция способна самостоятельно вызывать гипергликемию у пациентов, не имеющих в анамнезе данных за нарушение углеводного обмена. В дополнение к этому, применение глюкокортикоидных препаратов для лечения COVID-19 может усугублять нарушения углеводного обмена как у больных с ранее установленным СД, так и без него [6].

Установлено, что стойкая гипергликемия  $\geq 10,0$  ммоль/л является одним из факторов повышенного риска смертности у пациентов с COVID-19 и СД. Повышение уровня гликемии рассматривается как предиктор развития полиорганной недостаточности и смертности среди пациентов с COVID-19 [7].

Исследование, проведенное в ОАЭ, показало, что для впервые выявленных случаев СД смертность и потребность в искусственной вентиляции легких были значительно выше по сравнению с людьми с уже существующим СД. Недавно диагностированная и ранее не диагностированная гипергликемия представляют потенциальный риск осложнений новой коронавирусной инфекции. Коррекция гликемии у госпитализированных пациентов жизненно важна в контексте пандемии COVID-19, и скрининг для выявления ранее не диагностированных случаев диабета имеет большое значение [8].

Очевидной становится проблема гипергликемии, осуществления гликемического контроля с целью предотвращения плохих исходов и снижения смертности при новой коронавирусной инфекции.

Цель данного обзора: анализ литературы, посвященной механизмам развития гипергликемии при новой коронавирусной инфекции COVID-19 и способам ее коррекции.

## Материал и методы

Был произведен поиск и обзор литературы в базах данных PubMed, MEDLINE, e-library по ключевым словам: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, гипергликемия, механизм развития, нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентность,

СД, гликемический контроль, лечение, hyperglycemia, mechanism, disorders of carbohydrate metabolism, insulin resistance, diabetes mellitus, hyperglycemia management, treatment.

## Механизмы развития гипергликемии при COVID-19

Гипергликемия при новой коронавирусной инфекции может быть обусловлена несколькими механизмами [6]:

1. Стрессовая гипергликемия как проявление реакции организма на болезнь.
2. Повреждение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы вирусом SARS-CoV-2.
3. Аутоиммунное поражение клеток поджелудочной железы после вирусной инфекции.
4. В результате применения лекарственных препаратов глюкокортикоидов.

### *Стрессовая гипергликемия как проявление реакции организма на болезнь*

Термин «стрессовая гипергликемия» (СГ) относится к преходящему повышению уровня глюкозы в плазме крови (обычно выше 150 мг/дл или  $>8,3$  ммоль/л) во время острого заболевания, физического или психологического стресса, которое проходит, когда стрессовое состояние разрешается [9]. В частности, согласно консенсусу Американской диабетической ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов, стрессовая гипергликемия определяется как любой преходящий уровень глюкозы плазмы в стационаре  $>140$  мг/дл (глюкоза плазмы натощак  $>126$  мг/дл или случайная глюкоза плазмы  $>200$  мг/дл) без признаков предшествующего диабета [10].

Выделяют три основных пути развития стрессовой гипергликемии:

1. Усиление печеночного глюконеогенеза под воздействием повышенного уровня контринсулярных гормонов.
2. Периферическая инсулинорезистентность.
3. Дедифференцировка  $\beta$ -клеток.

Болезнь может повлиять на масштабы выработки цитокинов и гормональный дисбаланс, что может привести к чрезмерной выработке глюкозы печенью, главным образом, через глюконеогенез и инсулинорезистентность (ИР). Глюконеогенез в основном индуцируется глюкагоном, но адреналин и кортизол также вносят свой вклад [6]. Во время болезни наблюдаемая ИР, главным образом, связана с неспособностью инсулина подавлять глюконеогенез в печени [9].

Периферическая ИР является следствием дефектов в пострецепторной сигнализации инсулина и даун-регуляции транспортера глюкозы GLUT-4 [9, 11]. Более того, адреналин также приводит к фосфорилированию рецептора инсулина и препятствует его тирозинкиназной активности, тем самым вызывая немедленное и длительное ингибирование секреции инсулина поджелудочной железой [12, 13]. Такие цитокины, как TNF $\alpha$  и интерлейкин 1, ингибируют пострецепторную сигнализацию инсулина [14].

Чем тяжелее состояние, тем более значительно выражено повышение уровня цитокинов и ИР [15, 16].

Глюкозотоксичности в контексте острого состояния способствует повышенный уровень транспортеров GLUT-1 и GLUT-3, что обеспечивает неконтролируемое проникновение глюкозы в клетки, несмотря на механизмы даун-регуляции [17, 18].

Наконец, предполагается, что гипергликемия является важным фактором, вызывающим потерю дифференцировки  $\beta$ -клеток, что приводит к дисфункциональной секреции инсулина [19]. Некоторые авторы также предполагают, что стрессовая гипергликемия указывает на относительный дефицит инсулина, связанный с усиленным липолизом и повышенным содержанием циркулирующих свободных жирных кислот, наблюдаемым при остром состоянии [20]. Таким образом, глюкозотоксичность, липотоксичность и воспаление вносят значительный вклад в синдром ИП при критических заболеваниях [9].

### **Гипергликемия вследствие вирусного поражения**

Известно, что при попадании в организм SARS-CoV-2 взаимодействует со своим рецептором – ангиотензинпревращающим ферментом 2-го типа (АПФ2), который в той или иной степени экспрессируется почти во всех органах человека. В дыхательной системе АПФ2 экспрессируется в основном на альвеолярных эпителиальных клетках II типа, но слабо на поверхности эпителиальных клеток слизистой оболочки рта, носа и носоглотки, что указывает на то, что легкие являются основной мишенью SARS-CoV-2 [21, 22]. Кроме того, АПФ2 высоко экспрессируется на клетках миокарда, клетках проксимальных канальцев почек и уротелиальных клетках мочевого пузыря, на энтероцитах тонкой кишки, особенно в подвздошной кишке, а также в клетках поджелудочной железы [21–23]. Захваченный макрофагами вирус может распространяться из легких в другие органы с высокой экспрессией АПФ2 через систему кровообращения.

Согласно литературным данным, вирусы могут быть способны вызывать гибель или повреждение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы посредством индукции прямого лизиса клеток, запрограммированной гибели клеток, воспаления, аутоиммунного воздействия на  $\beta$ -клетки, молекулярной мимикрии, дедифференцировки или трансдифференцировки [24–26]. С начала вспышки COVID-19 исследователи заинтересовались потенциальными механизмами, ведущими к повреждению или гибели  $\beta$ -клеток, которые могут проявляться в виде метаболической дисфункции у пациентов с COVID-19.

C. Steenblock и соавт. в своем исследовании выявили, что некоторые островки из образцов поджелудочной железы, полученных от пациентов с COVID-19, были высоко положительными в отношении фосфорилированного псевдокиназой домена киназы смешанной линии (pMLKL), являющегося отличительным признаком некроптоза [27]. Это означает, что инфекция SARS-CoV-2 может вызывать некроптотическую гибель островковых клеток, что согласуется с данными о том, что коронавирус у человека вызывает некроптоз в клетках [28].

C.T. Wu и соавт. сообщили, что у человека в первичных островках, инфицированных SARS-CoV-2, снижается содержание и секреция инсулина, а также увеличивается количество TUNEL-положительных (с фрагментированной ДНК)  $\beta$ -клеток *ex vivo* [29]. Кроме того, на основании проведенного фосфопротеомного масс-спектрометрического анализа было установлено, что активация апоптотической сигнализации с JNK-пути митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK) является потенциальным механизмом, приводящим к гибели  $\beta$ -клеток после заражения SARS-CoV-2 [29].

L. Yang и соавт. разработали человеческие плюрипотентные стволовые клетки (hPSC), полученные из пан-

креатических эндокриноподобных клеток, для оценки клеточного ответа на SARS-CoV-2 [30]. hPSC-полученные панкреатические эндокриноподобные клетки, инфицированные SARS-CoV-2, показали повышенный уровень транскриптов хемокинов, цитокинов и генов, связанных с апоптотической сигнализацией. Кроме того, инфицированные клетки имели повышенный уровень белка каспазы 3 [30], аналогичный обнаруженному в образцах аутопсии пациентов с COVID-19. Полученные данные позволяют предположить запуск апоптотической гибели клеток, инфицированных SARS-CoV-2.

X. Tang и соавт. показали, что экспрессия маркеров  $\alpha$ -клеток и ацинарных клеток была повышена в  $\beta$ -клетках, а уровень экспрессии инсулина был снижен при заражении SARS-CoV-2 *ex vivo* [31]. В соответствии с этими результатами в образцах аутопсии, взятых у пациентов с COVID-19, наблюдалась более высокая средняя интенсивность маркера ацинарных клеток, трипсина 1 в инсулин-положительных клетках по сравнению с образцами контрольных пациентов. Процент клеток, совместно окрашенных на инсулин и трипсин 1, также был выше в образцах от пациентов с COVID-19 [31]. J.A. Müller и соавт. обнаружили лишь небольшое количество клеток, положительных как на инсулин, так и на нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 в образцах поджелудочной железы пациентов с COVID-19, тогда как клетки, положительные как на NKX6.1 (экспрессируется исключительно в  $\beta$ -клетках), так и на нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2, были обнаружены вблизи островков или внутри скопленных клеток, инфицированных SARS-CoV-2 [32]. Полученные данные позволяют предположить, что SARS-CoV-2 или COVID-19 могут вызывать нарушение  $\beta$ -клеток или трансдифференцировку  $\beta$ -клеток в другие типы островковых клеток.

M.M.F. Qadir и соавт. обнаружили связь между тромбозом поджелудочной железы и впервые выявленным диабетом у пациентов с COVID-19 [33]. На срезах поджелудочной железы инфицированных вирусом SARS-CoV-2 нечеловекообразных приматов (НЧП), включая африканских зеленых мартышек и макаков-резусов, были выявлены множественные микротромбы в мелких венах по всей поджелудочной железе, усиленный фиброз и наличие эндотелиита с повышенным уровнем липазы в сыворотке крови по сравнению с неинфицированными из группы контроля. Аналогичные наблюдения были обнаружены у пациентов с COVID-19, в том числе в случаях впервые возникшего диабета, который был диагностирован при поступлении. I. Kusmartseva и соавт. также наблюдали множественные тромботические поражения в срезах поджелудочной железы у пациентов с COVID-19 [34]. Примечательно, что у НЧП, инфицированных SARS-CoV-2, диабет развился через 9–24 дня после инокуляции, что предполагает, что долгосрочные последствия фиброзного/тромботического поражения поджелудочной железы могут косвенно привести к дисфункции  $\beta$ -клеток и в дальнейшем вызвать диабет у пациентов, перенесших COVID-19 [33].

### **Аутоиммунное поражение клеток поджелудочной железы после вирусной инфекции**

Впервые было высказано предположение, что вирусная инфекция SARS-CoV-2 может вызывать аутоиммунный процесс в отношении  $\beta$ -клеток [29, 31, 32]. Эта теория основана на вирусопосредованном повреждении  $\beta$ -клеток и высвобождении ранее изолированных антигенов,

которые вызывают активацию аутореактивных Т-лимфоцитов, что приводит к аутоиммунному ответу, который значительно повреждает оставшиеся  $\beta$ -клетки [35].

Таким образом, недавние исследования позволили выявить несколько прямых и косвенных механизмов разрушения  $\beta$ -клеток после инфицирования SARS-CoV-2 и COVID-19: некроптоз [27], апоптоз [29, 30], трансдифференцировка [31], нарушение функций  $\beta$ -клеток [32], микротромбоз [34] и тромбофиброз [33], что позволяет предположить потенциальные диабетогенные эффекты SARS-CoV-2 и COVID-19.

Дальнейшие исследования *in vitro* и *ex vivo* дадут больше информации о механизмах, определяющих прямое взаимодействие SARS-CoV-2 с клетками. Для понимания сложных процессов патогенеза в организме хозяина необходимы исследования *in vivo* с использованием экспериментальных моделей животных и дальнейшие исследования *in situ* на образцах пациентов. В настоящее время ограниченность моделей *in vivo* и образцов пациентов с COVID-19 является основным препятствием для изучения механизмов развития метаболических дисфункций, обусловленных COVID-19. Поэтому исследования *in vivo* с использованием новых экспериментальных моделей животных могут помочь определить точные последовательные изменения, происходящие в поджелудочной железе, а также динамику развития диабета после инфицирования SARS-CoV-2.

#### **Гипергликемия на фоне применения глюкокортикостероидов для лечения новой коронавирусной инфекции**

Стероидиндуцированная гипергликемия часто встречается у госпитализированных пациентов. Исследования показали, что у 53–70% пациентов без диабета развивается стероидиндуцированная гипергликемия [36]. Исследование, проведенное в Австралии, показало наличие у 70% ( $n = 80$ ) госпитализированных людей без диабета не менее одного измерения уровня глюкозы в крови  $\geq 10$  ммоль/л [37]. Действительно, в многоцентровом ретроспективном исследовании критически больных пациентов с COVID-19 установили, что риск гипергликемии ( $>7,8$  ммоль/л ( $>140$  мг/дл)) был значительно повышен при применении стероидов (ОШ 1,521; 95% ДИ: 1,054–2,194) [38].

Назначение глюкокортикоидов в условиях инфекции COVID-19 увеличилось, главным образом, после публикации исследования RECOVERY [39]. Согласно данным исследования RECOVERY, в группе дексаметазона частота смерти была ниже, чем в группе контроля среди пациентов, получавших инвазивную вентиляцию легких (29,3 против 41,4%; отношение частот 0,64; 95% ДИ: 0,51–0,81), и среди пациентов, получавших кислород посредством неинвазивной механической вентиляции легких (23,3 против 26,2%; отношение частот 0,82; 95% ДИ: 0,72–0,94), но не среди тех, кто не получал респираторную поддержку при рандомизации (17,8 против 14,0%; отношение частот 1,19; 95% ДИ: 0,92–1,55).

Но применение глюкокортикоидов может провоцировать гипергликемию у больных без СД в анамнезе, индуцировать развитие СД и ухудшать течение ранее диагностированного СД в виде высокой гипергликемии, развития гиперосмолярного гипергликемического состояния и кетоацидоза. Это также может быть связано с повышенным риском развития диабета, в

первую очередь, из-за замедленного восстановления  $\beta$ -клеток [40].

Считается, что основным механизмом стероидиндуцированной дисрегуляции глюкозы является изменение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, стимулирование гликогенолиза в печени и снижение чувствительности к инсулину в печени, скелетных мышцах и жировой ткани [46, 47]. Кроме того, снижение потребления глюкозы и повышенный гликогенолиз в скелетных мышцах способствуют гипергликемии [41, 42].

Таким образом, существуют разные механизмы развития гипергликемии при новой коронавирусной инфекции. Непосредственно у больных COVID-19 трудно дифференцировать разновидность гипергликемии. Однако проблема гликемического контроля стоит остро, и необходимо найти эффективные и безопасные способы контроля уровня гликемии у больных новой коронавирусной инфекцией. В настоящее время данных о наиболее эффективной схеме лечения для пациентов с COVID-19 нет, но важность достижения хорошего гликемического контроля очевидна [43].

Согласно данным Американской диабетической ассоциации (ADA, 2022), для лечения персистирующей гипергликемии следует инициировать инсулинотерапию с порога  $\geq 10,0$  ммоль/л (подтвержденную два раза). После начала инсулинотерапии для большинства госпитализированных больных рекомендуется целевой диапазон глюкозы 7,8–10,0 ммоль/л. Более строгие цели гликемического контроля, такие как 6,1–7,8 ммоль/л, могут быть подходящими для отдельных пациентов, если они могут быть достигнуты без значительной гипогликемии [44].

Инсулин по-прежнему считается наиболее подходящим фармакологическим средством для эффективного контроля гликемии в стационаре. Несколько схем доказали свою эффективность для достижения и поддержания гликемического контроля. Действующие клинические рекомендации Американской диабетической ассоциации (2022) рекомендуют базис-болюсные схемы введения инсулина в качестве стандартного лечения госпитализированных пациентов с гипергликемией и диабетом, находящихся вне отделения интенсивной терапии [44, 45].

Многочисленные данные поддерживают применение базис-болюсных режимов у некритических больных. Рандомизированные клинические исследования показали, что базис-болюсные схемы лечения улучшают гликемический контроль и снижают частоту госпитальных осложнений по сравнению с реактивными, или скользящими, схемами (шкалами) введения инсулина [46]. По сравнению с готовыми смесями инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов (70/30 инсулин НПХ/инсулин регуляр) базис-болюсный режим показал сопоставимый гликемический контроль, но значительно меньшее количество эпизодов гипогликемии у терапевтических и хирургических пациентов [47]. Режим базал плюс (базальный инсулин плюс одна инъекция прандиального инсулина) по сравнению со стандартным базис-болюсным режимом у терапевтических и хирургических пациентов с диабетом 2-го типа, получавших диету, пероральные противодиабетические средства или низкие дозы инсулина, привел к аналогичному улучшению гликемического контроля без различий в гипогликемии [48]. Что касается типов инсулина, то схемы с использованием аналогов инсулина и человеческого инсулина приводят к сходному гликемическому контролю в условиях стационара [49].



Таким образом, предпочтительным лечением для госпитализированных пациентов с COVID-19 и хорошим питанием будет режим инсулина с базальным, прандиальным и коррекционным компонентами, а для пациентов с плохим пероральным питанием или тех, у кого пероральный прием не может быть обеспечен, базальный инсулин или базальный с коррекционным компонентом [49]. Применение только режима многократных инъекций инсулина короткого действия (скользящие шкалы инсулина) в условиях стационара настоятельно не рекомендуется из-за большой вариабельности гликемии от гипогликемического до гипергликемического диапазона [44, 50, 51].

### Инсулинотерапия при гипергликемии, вызванной глюкокортикоидами

Распространенность глюкокортикоидной терапии у госпитализированных пациентов может приближаться к 10%, и эти препараты могут вызывать гипергликемию у пациентов с предшествующим диабетом и без него [52]. При определении схем лечения инсулином необходимо учитывать фармакокинетические и фармакодинамические параметры глюкокортикоидов. Ежедневно принимаемые глюкокортикоиды короткого действия, такие как преднизон, достигают пиковых уровней в плазме через 4–6 ч [53], но имеют фармакологические действия, которые длятся в течение дня. Пациенты, получающие глюкокортикоиды утром, имеют непропорциональную гипергликемию в течение дня, но они часто достигают нормогликемии в течение ночи независимо от лечения [52]. У больных, принимающих стероиды один или два раза в день, стандартным подходом является введение инсулина промежуточного действия (инсулин НПХ), который обычно вводят в дополнение к ежедневному базис-болюсному режиму или в дополнение к пероральным противодиабетическим препаратам. Поскольку действие НПХ достигает пика через 4–6 ч после введения, лучше всего давать его одновременно со стероидами. Для глюкокортикоидов длительного действия, таких как дексаметазон, может потребоваться инсулин длительного действия для контроля уровня глюкозы в крови натощак. Для более высоких доз глюкокортикоидов часто необходимо увеличивать дозы прандиального и коррекционного инсулина, иногда в больших количествах, в дополнение к базальному инсулину. Необходимо проводить коррекцию доз назначаемых инсулинов в зависимости от уровня гликемии [44].

Национальная группа реагирования по диабету у госпитализированных пациентов с COVID-19 (National inpatient diabetes COVID-19 response group) опубликовала рекомендации «Дексаметазон/глюкокортикоидная терапия у пациентов с COVID-19: последствия и рекомендации по управлению уровнем глюкозы у людей с диабетом и без него» [54]. Согласно данным рекомендациям, целевой уровень глюкозы госпитализированных больных – 6,0–10,0 ммоль/л (допустимо до 12,0 ммоль/л). Для коррекции гипергликемии >12 ммоль/л у наивных по инсулину пациентов (раннее не установлен СД у больных или у пациентов с СД 2-го типа только на диетотерапии или пероральных сахароснижающих препаратах) рекомендовано назначать подкожно быстродействующие аналоги инсулина в зависимости от уровня гликемии, точной дозы инсулина или веса пациента по алгоритму, представленному в таблице 1.

Для лучшего контроля гликемии может потребоваться базальный инсулин средней продолжительности действия (НПХ). Рекомендуется использовать инсулин НПХ дважды в день, так как это дает большую гибкость при корректировке дозы [59]. Однако метаболические эффекты дексаметазона могут сохраняться до 36 ч, поэтому можно рассмотреть возможность применения базального аналогового инсулина более длительного действия. Выбор должен основываться на персонализированном подходе к фармакотерапии. Например, если имеется значительная постпрандиальная гипергликемия при использовании НПХ, а пациент ест и пьет, более подходящим может быть назначение препаратов готовых смесей инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов.

Пациентам, уже использующим один или два раза в день инсулин длительного действия или два раза в день инсулин НПХ, включая тех, кто находится на базис-болюсных схемах, необходимо увеличивать дозу базального инсулина на 20–40% в зависимости от достигнутого уровня гликемии.

Пациентам, принимающим дважды в день препараты готовых смесей инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов, необходимо продолжать их вводить и корректировать дозу на 20–40% в зависимости от достигнутого уровня гликемии.

Необходимо корректировать дозы по алгоритму, представленному в таблицах 2, 3.

Таблица 1. Корректировка доз быстродействующего инсулина

Table 1. Correction of rapid-acting insulin doses

| Уровень глюкозы<br>(ммоль/л)<br>Glucose (mmol/L) | СДИ < 50 ЕД/день или вес < 50 кг, ЕД<br>TDD < 50 units/day or weight < 50 kg, units | СДИ 50–100 ЕД/день<br>или вес 50–100 кг, ЕД<br>TDD 50–100 units/day or weight 50–100<br>kg, units | СДИ >100 ЕД/день<br>или вес > 100 кг, ЕД<br>TDD > 100 units/day or weight ><br>100 kg, units |
|--|---|---|--|
| 12,0–14,9  | 2   | 3   | 4  |
| 15,0–16,9  | 2   | 3   | 5  |
| 17,0–18,9  | 3   | 4   | 5  |
| 19,0–20,9  | 3   | 5   | 6  |
| 21,0–22,9  | 4   | 6   | 7  |
| 23,0–24,9  | 4   | 7   | 8  |
| 25,0–27,0  | 5   | 8   | 9  |
| >27  | 6   | 9   | 10   |

Примечание: СДИ – суточная доза инсулина.

Note: TDD – total daily dose.

**Таблица 2.** Корректировка дозы инсулина длительного действия при назначении один раз в день**Table 2.** Adjustment of once-daily long-acting insulin dose

| Уровень глюкозы перед введением инсулина, ммоль/л<br>Glucose level just before insulin dose, mmol/L | Корректировка дозы инсулина<br>Insulin dose adjustment |
|---|--|
| < 4   | Уменьшить дозу на 20%<br>Decrease dose by 20%          |
| 4,1–6   | Уменьшить дозу на 10%<br>Decrease dose by 10%          |
| 6,1–12  | Без изменений<br>Dose adjustment is not required       |
| 12,1–18   | Увеличить дозу на 10%<br>Increase dose by 10%          |
| >18   | Увеличить дозу на 20%<br>Increase dose by 20%          |

**Таблица 3.** Корректировка дозы НПХ-инсулина или инсулина длительного действия при назначении два раза в день**Table 3.** Twice-daily NPH or long-acting insulin dose adjustment

| Уровень глюкозы, ммоль/л<br>Glucose level, mmol/L | Непосредственно перед утренней дозой инсулина<br>Just before morning insulin dose | Непосредственно перед вечерней дозой инсулина<br>Just before evening insulin dose |
|---|---|---|
| <4  | Уменьшить дозу вечернего инсулина на 20%<br>Decrease evening insulin dose by 20%  | Уменьшить дозу утреннего инсулина на 20%<br>Decrease morning insulin dose by 20%  |
| 4,1–6   | Уменьшить дозу вечернего инсулина на 10%<br>Decrease evening insulin dose by 10%  | Уменьшить дозу утреннего инсулина на 10%<br>Decrease morning insulin dose by 10%  |
| 6,1–12  | Без изменений<br>Dose adjustment is not required                                  | Без изменений<br>Dose adjustment is not required                                  |
| 12,1–18   | Увеличить дозу вечернего инсулина на 10%<br>Increase evening insulin dose by 10%  | Увеличить дозу утреннего инсулина на 10%<br>Increase morning insulin dose by 10%  |
| >18   | Увеличить дозу вечернего инсулина на 20%<br>Increase evening insulin dose by 20%  | Увеличить дозу утреннего инсулина на 20%<br>Increase morning insulin dose by 20%  |

После прекращения глюкокортикоидной терапии ИР и, соответственно, потребность в инсулине постепенно снижаются, что требует уменьшения доз инсулина и проведения контроля уровня гликемии [54].

Для коррекции гипергликемии у больных СД и COVID-19, по данным Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версии 16 (18.08.2022), при уровне глюкозы плазмы натощак выше 10,0 ммоль/л или глюкозы плазмы через 2 ч после еды более 13 ммоль/л, или при появлении кетонов в моче, или повышении содержания лактата крови необходимо отменить прием не инсулиновых препаратов и начать базис-болюсную инсулинотерапию (препаратами инсулина короткого и продленного действия), а при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции вводить инсулин путем внутривенной инфузии с помощью инфузomата. Целевые показатели гликемического контроля 10–13 ммоль/л [55].

Особую группу пациентов составляют больные СД 2-го типа и COVID-19, получающие терапию глюкокортикоидами. Больные COVID-19 и СД 2-го типа отличаются более выраженной, устойчивой и трудно корректируемой гипергликемией, вследствие чего время нахождения уровня глюкозы в целевом диапазоне у них не превышает одной трети длительности непрерывного мониторингирования глюкозы. По результатам исследования Л.Г. Строгина и соавт. [56] установлено, что степень гипергликемии возрастает по мере утяжеления течения новой коронавирусной инфекции, при худшей

компенсации СД на догоспитальном этапе, при наличии ожирения, а также на фоне терапии глюкокортикостероидами. В реальной клинической практике эпизоды гипогликемии, которые возникают у пациентов с сочетанной патологией после отмены и/или прекращения действия ГКС, часто остаются не диагностированными. Поэтому ученые по результатам своего исследования рекомендуют минимум 5–6-кратное исследование уровня гликемии (с обязательным оцениванием последней в ночное время) даже стабильным больным с коморбидной патологией у госпитализированных больных после окончания лечения длительно действующими глюкокортикостероидами [56].

Согласно консенсусному решению Экспертного совета Российской ассоциации эндокринологов 2022 г. [57] относительно приема ГКС при лечении COVID-19 у пациентов с СД для поддержания гликемического контроля, предпочтение отдается инсулину НПХ, так как фармакокинетические характеристики последнего обеспечивают большую плавность при коррекции доз. Для более высоких доз ГКС может быть необходимо увеличение дозы болюсного инсулина перед основными приемами пищи и коррекционный болюс при гипергликемии. При поступлении в стационар пациентов, получающих исходно аналоги инсулинов длительного и сверхдлительного действия, рекомендовано продолжить терапию данными инсулинами, добавив при необходимости инсулин короткого/ультракороткого/сверхбыстрого действия. Рекомендуется проводить гликемический контроль не менее 4 раз в сутки (натощак, перед основными приемами пищи

и перед сном) с необходимой коррекцией дозы инсулина. При неконтролируемой гипергликемии на фоне применения базис-болюсного режима инсулинотерапии подкожно следует рассмотреть возможность внутривенного введения инсулина. После отмены глюкокортикоидов рекомендовано продолжить контроль гликемии в течение суток и проводить коррекцию дозы инсулина с целью профилактики гипогликемии [57].

На основании вышеизложенных данных очевидной становится проблема тщательного гликемического контроля у больных СД 2-го типа и COVID-19, получающих терапию глюкокортикоидами, что требует разработки алгоритмов сахароснижающей терапии и мониторингирования уровня глюкозы у таких пациентов.

## Заключение

Результаты всех вышеупомянутых исследований свидетельствуют о том, что гипергликемия при новой коронавирусной инфекции является сложным явлением. Патфизиологические механизмы, лежащие в ее основе, сложны, остаются спорными и до сих пор плохо изучены. Однако очевидным становится вопрос управления гипергликемическими состояниями у пациентов с COVID-19, госпитализированных в инфекционные стационары, с целью снижения риска смерти, особенно в группе пациентов с СД 2-го типа, получающих терапию глюкокортикоидами, и разработка алгоритмов коррекции гипергликемии у данных больных в зависимости от применяемых глюкокортикоидов и видов инсулина.

## Литература / References

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int/table>
2. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A., Javanbakht M., Sarraf P., Djali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020;23(5):1416–1424. DOI: 10.1080/13685538.2020.1774748.
3. Corona G., Pizzocaro A., Vena W., Rastrelli G., Semeraro F., Isidori A. et al. Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2021;22(2):275–296. DOI: 10.1007/s11154-021-09630-8.
4. Barron E., Bakhai C., Kar P., Weaver A., Bradley D., Ismail H. et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):813–822. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2.
5. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным Регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(1):35–46. DOI: 10.14341/probl12458.
6. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian diabetes registry. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):35–46. (In Russ.).
7. Gerganova A., Assyov Y., Kamenov Z. Stress hyperglycemia, diabetes mellitus and COVID-19 infection: Risk factors, clinical outcomes and post-discharge implications. *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare*. 2022. DOI: 10.3389/fcdhc.2022.826006.
8. Zhu L., She Z., Cheng X., Qin J., Zhang X., Cai J. et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell. Metab.* 2020;31(6):1068–1077.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.
9. Hafidh K., Abbas S., Khan A., Kazmi T., Nazir Z., Aldaham T. The clinical characteristics and outcomes of COVID-19 infections in patients with diabetes at a tertiary care center in the UAE. *Dubai Diabetes and Endocrinol. J.* 2020;26(4):158–163. DOI: 10.1159/000512232.
10. Dungan K., Braithwaite S., Preiser J. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009;373(9677):1798–1807. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60553-5.
11. Moghissi E., Korytkowski M., DiNardo M., Einhorn D., Hellman R., Hirsch I. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1119–1131. DOI: 10.2337/dc09-9029.
12. Lang C., Dobrescu C., Mészáros K. Insulin-mediated glucose uptake by individual tissues during sepsis. *Metabolism*. 1990;39(10):1096–1107. DOI: 10.1016/0026-0495(90)90172-9.
13. Yu K., Pessin J., Czech M. Regulation of insulin receptor kinase by multisite phosphorylation. *Biochimie*. 1985;67(10–11):1081–1093. DOI: 10.1016/S0300-9084(85)80105-X.
14. Drews G., Debuyser A., Nenquin M., Henquin J. Galanin and epinephrine act on distinct receptors to inhibit insulin release by the same mechanisms including an increase in K<sup>+</sup> permeability of the B-cell membrane. *Endocrinology*. 1990;126(3):1646–1653. DOI: 10.1210/endo-126-3-1646.
15. Ishizuka K., Usui I., Kanatani Y., Bukhari A., He J., Fujisaka S. et al. Chronic tumor necrosis factor- $\alpha$  treatment causes insulin resistance via insulin receptor substrate-1 serine phosphorylation and suppressor of cytokine signaling-3 induction in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology*. 2007;148(6):2994–3003. DOI: 10.1210/en.2006-1702.
16. Whitcomb B., Pradhan E., Pittas A., Roghmann M., Perencevich E. Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Crit. Care Med.* 2005;33(12):2772–2777. DOI: 10.1097/01.ccm.0000189741.44071.25.
17. Zauner A., Nimmerrichter P., Anderwald C., Bischof M., Schiefermeier M., Ratheiser K. et al. Severity of insulin resistance in critically ill medical patients. *Metabolism*. 2007;56(1):1–5. DOI: 10.1016/j.metabol.2006.08.014.
18. Vanhorebeek I., Van den Berghe G. Diabetes of injury: Tovel insights. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2006;35(4):859–x. DOI: 10.1016/j.ecl.2006.09.002.
19. Schetz M., Vanhorebeek I., Wouters P., Wilmer A., Van den Berghe G. Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;19(3):571–578. DOI: 10.1681/ASN.2006101091.
20. Weir G., Aguayo-Mazzucato C., Bonner-Weir S.  $\beta$ -cell dedifferentiation in diabetes is important, but what is it? *Islets*. 2013;5(5):233–237. DOI: 10.4161/isl.27494.
21. Capes S., Hunt D., Malmberg K., Gerstein H. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355(9206):773–778. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)08415-9.
22. Hamming I., Timens W., Bulthuis M., Lely A., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004;203(2):631–637. DOI: 10.1002/path.1570.
23. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med.* 2020;14(2):185–192. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.
24. Zhang H., Li H., Lyu J., Lei X., Li W., Wu G. et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int. J. Infect. Dis.* 2020;96:19–24. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.027.
25. Mine K., Yoshikai Y., Takahashi H., Mori H., Anzai K., Nagafuchi S. Genetic susceptibility of the host in virus-induced diabetes. *Microorganisms*. 2020;8(8):1133. DOI: 10.3390/microorganisms8081133.
26. Hober D., Sauter P. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2010;6(5):279–289. DOI: 10.1038/nrendo.2010.27.
27. Oshima M., Knoch K., Diedisheim M., Petzold A., Cattani P., Bugliani M. et al. Virus-like infection induces human  $\beta$  cell dedifferentiation. *JCI Insight*. 2018;3(3). DOI: 10.1172/jci.insight.97732.
28. Steenblock C., Richter S., Berger I., Barovic M., Schmid J., Schubert U. et al. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nat. Commun.* 2021;12(1):3534. DOI: 10.1038/s41467-021-23886-3.
29. Meessen-Pinard M., Le Coupand A., Desforges M., Talbot J. Pivotal role of receptor-interacting protein kinase 1 and mixed lineage kinase domain-like in neuronal cell death induced by the human neuroinvasive coronavirus OC43. *J. Virol.* 2016;91(1):e01513–e01516. DOI: 10.1128/JVI.01513-16.
30. Wu C., Lidsky P., Xiao Y., Lee I., Cheng R., Nakayama T. et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic  $\beta$  cells and elicits  $\beta$  cell impairment. *Cell. Metab.* 2021;33(8):1565–1576.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.05.013.
31. Yang L., Han Y., Nilsson-Payant B., Gupta V., Wang P., Duan X. et al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. *Cell. Stem. Cell.* 2020;27(1):125–136.e7. DOI: 10.1016/j.stem.2020.06.015.



31. Tang X., Uhl S., Zhang T., Xue D., Li B., Vandana J. et al. SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation. *Cell. Metab.* 2021;33(8):1577–1591.e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.05.015.
32. Müller J., Gross R., Conzelmann C., Krüger J., Merle U., Steinhart J. et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat. Metab.* 2021;3(2):149–165. DOI: 10.1038/s42255-021-00347-1.
33. Qadir M., Bhondeley M., Beatty W., Gaupp D., Doyle-Meyers L., Fischer T. et al. SARS-CoV-2 infection of the pancreas promotes thrombogenesis and is associated with new-onset diabetes. *JCI Insight.* 2021;6(16):e151551. DOI: 10.1172/jci.insight.151551.
34. Kusmartseva I., Wu W., Syed F., Van Der Heide V., Jorgensen M., Joseph P. et al. Expression of SARS-CoV-2 entry factors in the pancreas of normal organ donors and individuals with COVID-19. *Cell. Metab.* 2020;32(6):1041–1051.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.11.005.
35. Unnikrishnan R., Misra A. Diabetes and COVID19: A bidirectional relationship. *Nutrition & Diabetes.* 2021;11(1):21. DOI: 10.1038/s41387-021-00163-2.
36. Cheung N. Steroid-induced hyperglycaemia in hospitalised patients: Does it matter? *Diabetologia.* 2016;59(12):2507–2509. DOI: 10.1007/s00125-016-4116-z.
37. Fong A., Cheung N. The high incidence of steroid-induced hyperglycaemia in hospital. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2013;99(3):277–280. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.12.023.
38. Saand A., Flores M., Kewan T., Alqaisi S., Alwakeel M., Griffiths L. et al. Does inpatient hyperglycemia predict a worse outcome in COVID-19 intensive care unit patients? *J. Diabetes.* 2021;13(3):253–260. DOI: 10.1111/1753-0407.13137.
39. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(8):693–704. DOI: 10.1056/nejmoa2021436.
40. Khunti K., Del Prato S., Mathieu C., Kahn S., Gabbay R., Buse J. COVID-19, hyperglycemia, and new-onset diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(12):2645–2655. DOI: 10.2337/dc21-1318.
41. Bonaventura A., Montecucco F. Steroid-induced hyperglycemia: An underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018;139:203–220. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.03.006.
42. Beaupere C., Liboz A., Fève B., Blondeau B., Guillemain G. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(2):623. DOI: 10.3390/ijms22020623.
43. Sardu C., D'onofrio N., Balestrieri M., Barbieri M., Rizzo M., Messina V. et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: Can we do more on glycemic control? *Diabetes Care.* 2020;43(7):1408–1415. DOI: 10.2337/dc20-0723.
44. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee; Draznin B., Aroda V., Bakris G., Benson G., Brown F., Freeman R. et al. 16. Diabetes care in the hospital: Standards of medical care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(1):S244–S253. DOI: 10.2337/dc22-S016.
45. Pérez Pérez A., Conthe Gutiérrez P., Aguilar Diosdado M., Bertomeu Martínez V., Galdos Anuncibay P., García De Casasola G. et al. Hospital management of hyperglycemia. *Med. Clin. (Barc.).* 2009;132(12):465–475. (In Span.). DOI: 10.1016/j.medcli.2009.02.001.
46. Umpierrez G., Smiley D., Jacobs S., Peng L., Temponi A., Mulligan P. et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care.* 2011;34(2):256–261. DOI: 10.2337/dc10-1407.
47. Bellido V., Suarez L., Rodriguez M., Sanchez C., Dieguez M., Riestra M. et al. Comparison of basal-bolus and premixed insulin regimens in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(12):2211–2216. DOI: 10.2337/dc15-0160.
48. Umpierrez G., Smiley D., Hermayer K., Khan A., Olson D., Newton C. et al. Randomized study comparing a Basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: Basal plus trial. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2169–2174. DOI: 10.2337/dc12-1988.
49. Bueno E., Benitez A., Ruffinelli J., Figueredo R., Alsina S., Ojeda A. et al. Basal-bolus regimen with insulin analogues versus human insulin in medical patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial in Latin America. *Endocr. Pract.* 2015;21(7):807–813. DOI: 10.4158/EP15675.OR.
50. Gentile S., Strollo F., Ceriello A. COVID-19 infection in Italian people with diabetes: Lessons learned for our future (an experience to be used). *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020;162:108137. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108137.
51. Lopez-Huamanrayne E., Garate-Chirinos D., Espinoza-Morales F., Del-Castillo-Ochoa S., Gomez-Noronha A., Salsavilca-Macavilca E. et al. Association between hyperglycemia treatment and mortality in patients with diabetes and COVID-19 in a Peruvian hospital: A retrospective cohort study. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2021;26:100265. DOI: 10.1016/j.jcte.2021.100265.
52. Pichardo-Lowden A., Fan C., Gabbay R. Management of hyperglycemia in the non-intensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols. *Endocr. Pract.* 2011;17(2):249–260. DOI: 10.4158/EP10220.RA.
53. Roberts A., James J., Dhatriya K., Agarwal N., Brake J., Brooks C. et al. Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: A guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet. Med.* 2018;35(8):1011–1017. DOI: 10.1111/dme.13675.
54. Rayman G., Lumb A., Kennon B., Cottrell C., Nagi D., Page E. et al. Dexamethasone therapy in COVID-19 patients: Implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. *Diabet. Med.* 2021;38(1):e14378. DOI: 10.1111/dme.14378.
55. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 (18.08.2022). Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)". Version 16 (08/18/2022). (In Russ.).
56. Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А., Беликина Д.В., Корнева К.Г., Петров А.В. Дисгликемия при COVID-19 и сахарном диабете 2 типа: особенности гликемического профиля у госпитализированных пациентов и роль стероид-индуцированных нарушений. *Проблемы Эндокринологии.* 2022;68(2):56–65. DOI: 10.14341/probl12840.
57. Strongin L.G., Nekrasova T.A., Belikina D.V., Korneva K.G., Petrov A.V. Dysglycemia in COVID-19 and Type 2 Diabetes Mellitus: Peculiarities of the Glycemic Profile in Hospitalized Patients and the Role of Steroid-Induced Disorders. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(2):56–65. (In Russ.). DOI: 10.14341/probl12840.
58. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Никонова Т.В., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р. и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов. *Сахарный диабет.* 2022;25(1):27–49. DOI: 10.14341/DM12873.
59. Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Shestakova M.V., Nikonova T.V., Mayorov A.Yu., Galstyan G.R. et al. Glycemia control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: A consensus decision of the board of experts of the Russian association of endocrinologists. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(1):27–49. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM12873.

## Информация о вкладе авторов

Петров В.И. – разработка концепции статьи.  
Шаталова О.В. – редактирование окончательной версии текста статьи.  
Глазова Г.М. – сбор первичного литературного материала, написание текста статьи.

## Сведения об авторах

Петров Владимир Иванович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной

## Information on author contributions

Petrov V.I. – developing the concept of the article.  
Shatalova O.V. – revising the final version of the article.  
Glazova G.M. – collection of primary literary material and writing the text of the manuscript.

## Information about the authors

Vladimir I. Petrov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Pharmacology and



терапии, Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5177-846X.

E-mail: [brain@sprintnet.ru](mailto:brain@sprintnet.ru).

**Шаталова Ольга Викторовна**, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7311-4549.

E-mail: [shov\\_med@mail.ru](mailto:shov_med@mail.ru).

**Глазова Ганна Михайловна**, аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5032-384X.

E-mail: [ganna.glazova.91@mail.ru](mailto:ganna.glazova.91@mail.ru).

 **Глазова Ганна Михайловна**, e-mail: [ganna.glazova.91@mail.ru](mailto:ganna.glazova.91@mail.ru).

Intensive Care, Volgograd State Medical University. ORCID: 0000-0001-5177-846X.

E-mail: [brain@sprintnet.ru](mailto:brain@sprintnet.ru).

**Olga V. Shatalova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University. ORCID 0000-0002-7311-4549.

E-mail: [shov\\_med@mail.ru](mailto:shov_med@mail.ru).

**Ganna M. Glazova**, Postgraduate Student, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University. ORCID 0000-0002-5032-384X.

E-mail: [ganna.glazova.91@mail.ru](mailto:ganna.glazova.91@mail.ru).

 **Ganna M. Glazova**, e-mail: [ganna.glazova.91@mail.ru](mailto:ganna.glazova.91@mail.ru).

Received June 29, 2022

Поступила 29.06.2022