

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

УДК: 616.1/9:616.9

DOI 10.52575/2687-0940-2023-46-1-5-15

Обзор литературы

Метаболические нарушения в постковидном периоде

Панина Ю.Н. ¹, Вишневецкий В.И. ¹, Мельчинская Е.Н. ²,
Вишневецкий М.В. ¹

¹ Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева,
Россия, 302026, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95;

² Курский государственный медицинский университет,
Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3
E-mail: info@oreluniver.ru, kurskmed@mail.ru

Аннотация. Около пятой части населения мира страдает одним или несколькими хроническими заболеваниями, что подвергает их повышенному риску тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19. При этом нередко выявляют метаболические расстройства, наличие которых играет важную роль в патогенезе COVID-19 и сопутствует более тяжёлым проявлениям заболевания. Наибольшее количество госпитализаций и смертей в мире, связанных с новой коронавирусной инфекцией, приходится на людей пожилого и старческого возраста. Возраст и сопутствующие заболевания, характерные для пожилых людей, такие как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертония, легочная, сердечно-сосудистая, почечная недостаточность, влияют на прогрессирование и прогноз COVID-19. Теперь, спустя более чем через 2 года после первоначальной вспышки SARS-CoV-2, имеются убедительные доказательства того, что люди с метаболическими заболеваниями не только более восприимчивы к тяжелому COVID-19, но и имеют повышенный риск определенных осложнений. Таким образом, первичная профилактика остается лучшей стратегией, позволяющей избежать постковидный синдром и связанных с ним метаболических нарушений.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, long COVID, метаболические нарушения, гипергликемия

Для цитирования: Панина Ю.Н., Вишневецкий В.И., Мельчинская Е.Н., Вишневецкий М.В. 2023. Метаболические нарушения в постковидном периоде. Актуальные проблемы медицины. 46 (1): 5–15. DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-1-5-15

Metabolic Disorders the Post-COVID Period

Julia N. Panina ¹, Valerii I. Vishnevskij ¹, Evgenia N. Melchinskaja ²,
Matvei V. Vishnevskij ¹

¹ Orel State University named after I.S. Turgenev,
95 Komsomolskaya St., Orel 302026, Russia;

² Kursk State Medical University,
3 K. Marx St., Kursk 305041, Russia
E-mail: info@oreluniver.ru, kurskmed@mail.ru

Abstract. About a fifth of the world's population suffers from one or more chronic diseases, which exposes them to an increased risk of severe coronavirus infection COVID-19. At the same time,



metabolic disorders are often detected, the presence of which plays an important role in the pathogenesis of COVID-19 and is accompanied by a more severe manifestation of the disease. The largest number of hospitalizations and deaths in the world associated with a new coronavirus infection falls on elderly and senile people. Age and concomitant diseases characteristic of the elderly, such as obesity, diabetes mellitus, arterial hypertension, pulmonary, cardiovascular, and renal insufficiency affect the progression and prognosis of COVID-19. Now, more than 2 years after the initial outbreak of SARS-CoV-2, there is strong evidence that people with metabolic diseases are not only more susceptible to severe COVID-19, but also have an increased risk of certain complications. Thus, primary prevention remains the best strategy to avoid post-COVID syndrome and associated metabolic disorders.

Keywords: COVID-19, postCOVID syndrome, long COVID, metabolic disorders, hyperglycemia

For citation. Panina J.N., Vishnevskij V.I., Melchinskaja E.N., Vishnevskij M.V. 2023. Metabolic Disorders in the Post-COVID Period. Challenges in Modern Medicine. 46 (1): 5–15 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-1-5-15

Введение

Коронавирусы (Coronaviridae) – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека. Вспышка COVID-19, вызванная новым коронавирусом (CoV), называемым коронавирусом «тяжелого острого респираторного синдрома» (SARS) 2 (SARS-CoV-2), была впервые обнаружена в конце декабря 2019 года в г. Ухане (Китай). Она стала крупнейшим глобальным кризисом в области здравоохранения с начала XXI века [Mallah et al., 2021]. Первые случаи за пределами Китая были зарегистрированы в январе 2020 года, а в марте Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку пандемией.

На сегодняшний день данный вирус поразил более 200 стран и стал причиной миллионов смертей [Acuti Martellucci et al., 2020; Zhou et al., 2021]. Меры общественного здравоохранения, такие как иммунизация и социальное дистанцирование, остаются наиболее эффективной мерой противодействия передаче коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) [Guerstein et al., 2021].

Постковидный синдром (ПКС), также известный как «long COVID», – относительно новая проблема для медицинских работников в аспекте предполагаемого прогноза. До настоящего времени патогенетические механизмы его до конца не изучены [Seeherman, Suzuki, 2021]. Он представляет собой симптомокомплекс, который может поражать различные органы и системы человека, причем вне зависимости от тяжести течения инфекции SARS-CoV-2 и во всех возрастных группах.

Согласно мнению большинства исследователей, под термином «лонг-ковид» принято считать клинические проявления заболевания, продолжительность которого более 4, но менее 12 недель с начала болезни, а «постковидный синдром» – это период, длящийся более 12 недель с момента развития заболевания (см. рис.) [Post-COVID Conditions. CDC, 2021].

Актуальность ПКС определяется значительным ростом во всем мире пациентов с данной патологией; на сегодняшний день он имеет довольно пеструю, но характерную клиническую симптоматику [Michelen et al., 2021].

Целью данного исследования стал анализ особенностей метаболических нарушений у пациентов в постковидном периоде по данным научной литературы.

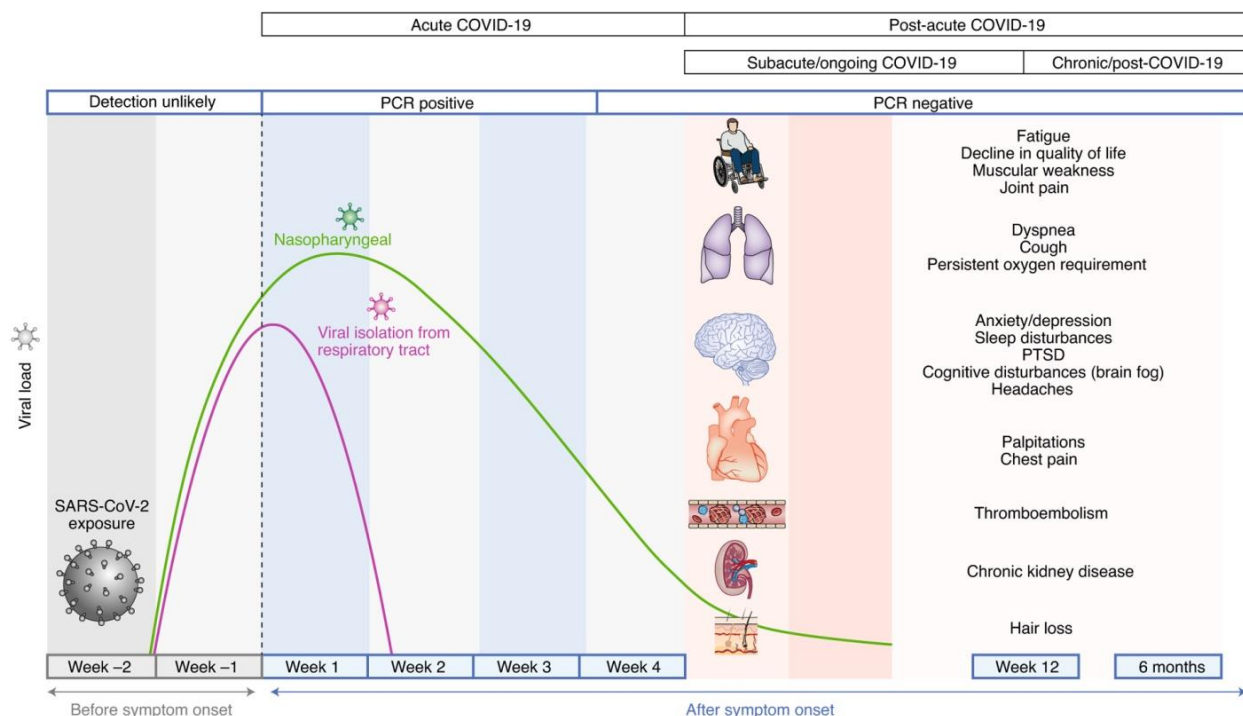
Материалы и методы

В базах данных MedLine, PubMed, CochraneLibrary и e-library по ключевым словам был проведен поиск среди англо- и русскоязычных работ, опубликованных в период с 2019 года по 2022 год.

Анализ современных источников

Принято выделять несколько патогенетических аспектов развития лонг-ковида и ПКС:

- 1) дисрегуляция аутоиммунных механизмов;
- 2) системный воспалительный ответ;
- 3) длительная персистенция вируса;
- 4) непосредственное цитотоксическое воздействие вируса на клетки;
- 5) вегетативные, нервные, эндокринные и метаболические нарушения;
- 6) васкулопатия;
- 7) дисбаланс пептидов, которые непосредственно образуются в результате воздействия SARS-CoV-2 на рецепторы ангиотензинпревращающего фермента I и II типов (АПФ-1 и АПФ-2). Не исключаются последствия состояния пациента, находившегося в критическом состоянии.



Временная шкала COVID-19, лонг-ковида и постковидного синдрома
Timeline of COVID-19, long COVID and post-COVID syndrome

После острой фазы продолжается системное иммунное воспаление, сохраняются уже возникшие повреждения, что ухудшает течение имеющихся сопутствующих заболеваний [Белоцерковская и др., 2021]. Коронавирус наносит удар по различным органам и системам человека, может вызвать самые серьёзные осложнения и привести к тяжелым последствиям. У переболевших COVID-19 возникают проблемы с органами дыхания, сердечно-сосудистой, эндокринной и нервной системами, психической сферы, а также метаболические нарушения и другие осложнения.

Для лечения больных с лонг-ковидом и ПКС в настоящее время противовирусные препараты не используют. Исключение составляют пациенты, у которых на протяжении нескольких месяцев сохраняется положительный результат ПЦР на SARS-CoV2 в назофарингеальных мазках. Как правило, ими являются больные с заболеваниями кроветворных органов, ВИЧ-инфекцией, онкологической патологией [Avanzato et al., 2020].



SARS-CoV2 обладает уникальной способностью воздействовать на рецепторы АПФ-2, а также на CD-147. Данные рецепторы присутствуют на разнообразных типах клеток: сердца, дыхательной системы, почек, ЖКТ, ЦНС, вплоть до стволовых клеток [Adhikari et al., 2020]. SARS-CoV2 запускает воспалительный каскад, сопровождающийся снижением экспрессии белка АПФ-2 в кардиомиоцитах, ведущий к развитию цитокинового шторма, дисфункции микрососудистого русла и миокардита, эндотелиальной дисфункции, нарушению сердечной проводимости и развитию сердечной недостаточности.

Многочисленные кардиометаболические факторы риска, такие как ожирение, курение, артериальная гипертензия и сахарный диабет, вовлечены во взаимодействие между COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что требует профилактики и лечения этих факторов риска и заболеваний [Raman et al., 2022]. Таким образом, COVID-19 может увеличить риск развития ССЗ после острой инфекции даже у лиц с низким риском ССЗ до заражения COVID-19.

Самым распространённым лабораторным изменением в крови является гипергликемия, которая является маркером повышенного риска неблагоприятного исхода [Carrasco-Sánchez et al., 2021; Mazori et al., 2021]. С точки зрения патофизиологии эндокринные и метаболические органы (включая мозг, поджелудочную железу, печень, скелетные мышцы и жировую ткань) могут быть прямо или косвенно повреждены вирусной инфекцией и способствовать развитию вновь возникшей гипергликемии или резистентности к инсулину после COVID-19.

DARE-19 в настоящее время является единственным опубликованным рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием сахароснижающего препарата у пациентов, госпитализированных с COVID-19, по крайней мере, с одним кардиометаболическим фактором риска. Это исследование, из которого были исключены пациенты в критическом состоянии, показало, что ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) дапаглифлозин безопасен и хорошо переносится, но не приводит к значительному снижению риска органной дисфункции или смерти. В другом обсервационном исследовании, посвященном изучению ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19, было показано снижение смертности на 18 % [Kosiborod et al., 2021].

В различных многоцентровых обсервационных исследованиях сообщалось либо об отсутствии, либо о низкой корреляционной связи между применением глиптинов – ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и смертностью, связанной с COVID-19. Глиптины относятся к группе препаратов, связанных со многими преимуществами, например, они хорошо переносятся пациентами с сахарным диабетом и имеют низкий риск гипогликемии даже в тяжелых случаях COVID-19. Их можно принимать (в зависимости от дозы) даже при терминальной стадии почечной недостаточности (за исключением саксаглиптина) [Solerte et al., 2020; Cariou et al., 2021; Noh et al., 2021].

Применение производных сульфонилмочевины может быть оправдано у стабильных пациентов с COVID-19 при отсутствии риска гипогликемии и тщательном соблюдении режима питания [Santos et al., 2021].

Для снижения высвобождения цитокинов у пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени применяют блокаду рецепторов ИЛ-6 тоцилизумабом [Group, 2021]. Сообщается, что это лечение положительно влияет на резистентность к инсулину и чувствительность к инсулину [Castañeda et al., 2019]. Однако гипергликемия снижает эффективность этого препарата [Marfella et al., 2020], что еще больше подчеркивает важность контроля гликемии у пациентов с COVID-19.

Наиболее распространенными причинами аутоиммунных заболеваний щитовидной железы являются антитела, атакующие щитовидную железу. Такая активация иммунной системы может также вызвать воспаление и дисфункцию щитовидной железы. Щитовид-

ная железа может быть затронута косвенно в результате инфекции. Гормоны щитовидной железы влияют как на врожденный, так и на адаптивный иммунный ответ через генетические и негеномные пути. Так, T_4 и T_3 увеличивают синтез и высвобождение цитокинов, которые являются компонентами «цитокинового шторма», который может быть вызван системными вирусными инфекциями. Последние являются триггерами для развития подострого тиреоидита. И наоборот, респираторные инфекции могут спровоцировать тиреоидный шторм у лиц с декомпенсированным гипертиреозом, что может увеличить риск смертности, связанной с инфекцией, вторичной по отношению к ССЗ. Стоит отметить, что T_4 активирует тромбоциты человека и может способствовать патологическому свертыванию крови, возникающему при заражении COVID-19 [Scarpaticcio et al., 2021]. Подострый тиреоидит, также известный как тиреоидит Де Кервена, представляет собой самоизлечивающееся заболевание щитовидной железы, вызванное вирусным или поствирусным воспалительным процессом.

Пациенты с тиреотоксикозом могут подвергаться более высокому риску осложнений, связанных с инфекцией, таких как тиреоидный шторм. Лечение тиреотоксикоза с помощью тионамидных препаратов обычно безопасно, но его следует проводить с осторожностью, поскольку признаки и симптомы COVID-19 аналогичны симптомам агранулоцитоза, вызванного антитиреоидными препаратами [Inaba et al., 2021].

Вопрос взаимосвязи выраженности синдрома системного воспаления при COVID-19 тяжелого течения и дыхательной недостаточности не теряет своей актуальности до настоящего времени. Данные состояния обнаруживаются в виде различных нарушений кислотно-основного состояния, нарушениях катаболизма глюкозы, а также накоплением лактата [Bezuidenhout et al., 2021; Carrasco-Sánchez et al., 2021; Mazori et al., 2021; Velavan et al., 2021; Alfano et al., 2022]. Раствор меглюмина натрия сукцината (реамберин) обладает антигипоксическим эффектом, поскольку способен восстанавливать функционирование дыхательной цепи митохондрий, устранять митохондриальную дисфункцию за счёт его участия в реакциях цикла Кребса, а также как субстрат второго митохондриального комплекса. Данный препарат может рассматриваться как перспективное направление лечения и профилактики интоксикационного синдрома и метаболических нарушений, вызванных гипоксией, а также дыхательной недостаточности [Орлов и др., 2021]. Концентрацию лактата в крови можно рассматривать как лабораторный маркер указанных нарушений.

По имеющимся данным при COVID-19 возможно развитие таких серьезных осложнений, как инфаркт миокарда (ИМ), стресс-индуцированная кардиомиопатия, коронарный спазм, неишемическая кардиомиопатия, а также поражение эндокарда и перикарда [Коган и др., 2020].

В Российской Федерации в лечении фульминантного миокардита применяют экзогенный фосфокреатин – инфузию натриевой соли фосфокреатина (Неотона), который также рекомендуют назначать в качестве адьювантной кардиопротекторной терапии миокардитов [Ойноткинова и др., 2020]. В постковидном периоде рекомендуется продолжить кардиопротекторную терапию и добавить триметазидин. Препаратом выбора для таких пациентов также является мельдоний (милдронат) [Усачева и др., 2016]. Однако имеются и противоположные данные о том, что применение милдроната и триметазидина малоцелесообразно на фоне выраженной интоксикации. В этих случаях целесообразно использовать прямые энергоносители – фосфокреатин [Бондарев и др., 2020]. В американских исследованиях пришли к выводу, что применение фосфокреатина обеспечивает снижение общей летальности в 3 раза [Орлов и др., 2021].

L-карнитин представляет собой природное вещество, близкое к витаминам группы B, однако, в отличие от последних, синтезирующееся в организме человека [National Center for Biotechnology Information, 2022]. Карнитин напрямую влияет на метаболизм жирных кислот, облегчает их поступление в митохондрии клеток и способствует образованию энергии. Указанный каскад является звеном цикла Кребса и ключевым этапом дыхания клеток.



Карнитин способствует организму удалять продукты метаболизма, которые возникают при окислительном распаде сложных веществ (в том числе липидов). Как антиоксидант он способствует очищению ксенобиотиков, что особенно важно при интоксикации организма и нарушениях функции печени и/или почек.

Различные патогенетические механизмы участвуют в поражении почек при COVID-19. Это прямое цитотоксическое воздействие вируса на структуры почек, эндотелиальная дисфункция, цитокиновый шторм, нарушения гемодинамики и водного обмена, поражение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. SARS-CoV-2 взаимодействует с расположенными на эндотелии кровеносных сосудов АПФ2-рецепторами, вызывая микроциркуляторные нарушения. Кроме того, повреждение почечной ткани вызвано синтезом провоспалительных интерлейкинов, а также гиповолемией и накоплением ангиотензина II и брадикинина.

Поражения почек у пациентов с COVID-19 могут проявляться коллапсирующей нефропатией, болезнью минимальных изменений, мембранозной гломерулопатией, острым тубулярным некрозом, а также обострением аутоиммунного гломерулонефрита [Kudose et al., 2020].

Выводы

Таким образом, пандемия COVID-19 создала уникальные проблемы для пациентов с метаболическими заболеваниями, группы пациентов с высоким риском тяжелой инфекции SARS-CoV-2.

Последствия COVID-19 и последующих заболеваний, вероятно, будут наблюдаться еще много лет. Возможно, придется научиться жить с вирусом и знать о возможных осложнениях для людей с повышенным риском тяжелого заболевания, включая людей с сахарным диабетом и другими метаболическими заболеваниями. Неинфекционная пандемия метаболических заболеваний, вызванных сахарным диабетом и ожирением, поразившая 0,5 миллиарда человек во всем мире, может рассматриваться как основа для инфекционной пандемии COVID-19, которая непропорционально сильно затронула эту группу пациентов. Подводя итог, можно подчеркнуть, что первичная профилактика остается лучшей стратегией, позволяющей избежать ПКС, включая связанные с ним метаболические нарушения.

Список литературы

- Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П., Синопальников А.И. 2021. Долгий COVID-19. *Consilium Medicum*. 23 (3): 261–268. doi: 10.26442/20751753.2021.3.200805
- Бондарев С.А., Ачкасов Е.Е., Смирнов В.В., Шишкин А.Н., Худякова Н.В., Рыбка Т.Г. 2020. Влияние артериальной гипертензии и других факторов риска на развитие фибрилляции предсердий у спортсменов. *Артериальная гипертензия*. 26 (4): 362–370. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-362-370
- Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демура С.А., Демяшкин Г.А., Калинин Д.В., Куклева А.Д., Курилина Э.В., Некрасова Т.П., Парамонова Н.Б., Пономарев А.Б., Раденска-Лоповок С.Г., Семенова Л.А., Тертычный А.С. 2020. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Судебная медицина*. 6 (2): 8–30. doi: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30
- Ойноткинова О.Ш., Масленникова О.М., Ларина В.Н., Ржевская Е.В., Сыров А.В., Дедов Е.И., Крюков Е.В., Есин Е.В., Журавлева М.В., Воевода М.И., Демидова Т.Ю., Ачкасов Е.Е., Спасский А.А., Шахнович П.Г. 2020. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19. *Академия медицины и спорта*. 1 (2): 28–40. doi: 10.15829/2712-7567-2020-2-13
- Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Корпачева О.В., Афанасьев В.В., Хиленко И.А. 2021. О возможности использования препаратов группы сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19. *Общая реаниматология*. 17 (3): 78–98. doi: 10.15360/1813-9779-2021-3-78-98
- Усачева Е.В. 2016. Мифы и реальность кардиопротективной терапии. 24 (9): 546–550.

- Acuti Martellucci C., Flacco M.E., Cappadona R., Bravi F., Mantovani L., Manzoli L. 2020. SARS-CoV-2 pandemic: An overview. *Adv. Biol. Regul.* 77: 100736. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100736
- Adhikari S.P., Meng S., Wu Y.J., Mao Y.P., Ye R.X., Wang Q.Z., Sun C., Sylvia S., Rozelle S., Raat H., Zhou H. 2020. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect. Dis. Poverty.* 9 (1): 29. doi: 10.1186/s40249-020-00646-x
- Alfano G., Fontana F., Mori G., Giaroni F., Ferrari A., Giovanella S., Ligabue G., Ascione E., Cazzato S., Ballestri M., Di Gaetano M., Meschiari M., Menozzi M., Milic J., Andrea B., Franceschini E., Cuomo G., Magistrone R., Mussini C., Cappelli G., Guaraldi G. 2022. Modena COVID-19 Working Group (MoCo19). Acid base disorders in patients with COVID-19. *Int. Urol. Nephrol.* 54 (2): 405–410. doi: 10.1007/s11255-021-02855-1
- Avanzato V.A., Matson M.J., Seifert S.N., Pryce R., Williamson B.N., Anzick S.L., Barbian K., Judson S.D., Fischer E.R., Martens C., Bowden T.A., de Wit E., Riedo F.X., Munster V.J. 2020. Case study: Prolonged infectious SARSCoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised cancer patient. *Cell.* 183 (7): 1901–1912. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.049
- Bezuidenhout M.C., Wiese O.J., Moodley D., Maasdorp E., Davids M.R., Koegelenberg C.F., Lalla U., Khine-Wamono A.A., Zemlin A.E., Allwood B.W. 2021. Correlating arterial blood gas, acid-base and blood pressure abnormalities with outcomes in COVID-19 intensive care patients. *Ann. Clin. Biochem.* 58 (2): 95–101. doi: 10.1177/0004563220972539
- Cariou B., Pichelin M., Goronflot T., Gonfroy C., Marre M., Raffaitin-Cardin C., Thivolet C., Wargny M., Hadjadj S., Gourdy P. 2021. CORONADO investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of newly diagnosed diabetes in hospitalized patients with COVID-19: results from the CORONADO study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 175. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108695
- Carrasco-Sánchez F.J., López-Carmona M.D., Martínez-Marcos F.J., Pérez-Belmonte L.M., Hidalgo-Jiménez A., Buonaiuto V., Suárez Fernández C., Freire Castro S.J., Luordo D., Pesqueira Fontan P.M., Blázquez Encinar J.C., Magallanes Gamboa J.O., de la Peña Fernández A., Torres Peña J.D., Fernández Solà J., Napal Lecumberri J.J., Amorós Martínez F., Guisado Espartero M.E., Jorge Ripper C., Gómez Méndez R., Vicente López N., Román Bernal B., Rojano Rivero M.G., Ramos Rincón J.M., Gómez Huelgas R. 2021. SEMI-COVID-19 Network. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann. Med.* 53 (1): 103–116. doi: 10.1080/07853890.2020.1836566
- Castañeda S., Remuzgo-Martínez S., López-Mejías R., Genre F., Calvo-Alén J., Llorente I., Aurrecochea E., Ortiz A.M., Triguero A., Blanco R., Llorca J., González-Gay M.A. 2019. Rapid beneficial effect of the IL-6 receptor blockade on insulin resistance and insulin sensitivity in non-diabetic patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 37: 465–473.
- De Leo S., Lee S.Y., Braverman L.E. Hyperthyroidism. *Lancet* 2016; 388: 906–918. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6
- Group R.C. 2021. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 397: 1637–1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0
- Guerstein S., Romeo-Aznar V., Dekel M., Miron O., Davidovitch N., Puzis R., Pilosof S. 2021. The interplay between vaccination and social distancing strategies affects COVID19 population-level outcomes. *PLoS Comput Biol.* 17 (8): e1009319. doi: 10.1371/journal.pcbi.1009319
- Inaba H., Aizawa T. 2021. Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid – Progress and Perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 12: 708333. doi: 10.3389/fendo.2021.708333
- Kosiborod M.N., Esterline R., Furtado R.H.M., Oscarsson J., Gasparyan S.B., Koch G.G., Martinez F., Mukhtar O., Verma S., Chopra V., Buenconsejo J., Langkilde A.M., Ambery P., Tang F., Gosch K., Windsor S.L., Akin E.E., Soares R.V.P., Moia D.D.F., Aboudara M., Hoffmann Filho C.R., Feitosa A.D.M., Fonseca A., Garla V., Gordon R.A., Javaheri A., Jaeger C.P., Leaes P.E., Nassif M., Pursley M., Silveira F.S., Barroso W.K.S., Lazcano Soto J.R., Nigro Maia L., Berwanger O. 2021. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 9: 586–594. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00180-7



- Kudose S., Batal I., Santoriello D., Xu K., Barasch J., Peleg Y., Canetta P., Ratner L.E., Marasa M., Gharavi A.G., Stokes M.B., Markowitz G.S., D'Agati V.D. 2020. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*. 9 (31): 1959–1968. doi: 10.1681/ASN.2020060802
- Mallah S.I., Ghorab O.K., Al-Salm S., Abdellatif O.S., Tharmaratnam T., Iskandar M A., Sefen, J.A.N., Sidhu P., Atallah B., El-Lababid, R., Al-Qahtan M. 2021. COVID-19: breaking down a global health crisis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 201: 35. doi: 10.1186/s12941-021-00438-7
- Marfella R., Paolisso P., Sardu C., Bergamaschi L., D'Angelo E.C., Barbieri M., Rizzo M.R., Messina V., Maggi P., Coppola N., Pizzi C., Biffi M., Viale P., Galié N., Paolisso G. 2020. Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in COVID-19 patients. *Diabetes Metab*. 46: 403–405. doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.005
- Mazori A.Y., Bass I.R., Chan L., Mathews K.S., Altman D.R., Saha A., Soh H., Wen H.H., Bose S., Leven E., Wang J.G., Mosoyan G., Pattharanitima P., Greco G., Gallagher E.J. 2021. Hyperglycemia is associated with increased mortality in critically ill patients with COVID-19. *Endocr Pract*. 27 (2): 95–100. doi: 10.1016/j.eprac.2020.12.015
- Michelen M., Manoharan L., Elkheir N., Cheng V., Dagens A., Hastie C., O'Hara M., Suett J., Dahmash D., Bugaeva P., Rigby I., Munblit D., Harriss E., Burls A., Foote C., Scott J., Carson G., Olliaro P., Sigfrid L., Stavropoulou C. 2021. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Global Health*. 6: e005427. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005427
- National Center for Biotechnology Information. 2022. PubChem Compound Summary for CID 10917, Levocarnitine. 2022; from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levocarnitine>.
- Noh Y., Oh I.S., Jeong H.E., Fillion K.B., Yu O.H.Y., Shin J.Y. 2021. Association between DPP-4 inhibitors and COVID-19-related outcomes among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 44: e64–e66. doi: 10.2337/dc20-1824
- Post-COVID Conditions. CDC, 2021, Updated July 12. 2021. [<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>].
- Raman B., Bluemke D.A., Lüscher T.F., Neubauer S. 2022. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur. Heart J*. 43: 1157–1172. doi: 10.1093/eurheartj/ehac031
- Santos A., Magro D.O, Evangelista-Poderoso R., Saad M.J.A. 2021. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications. *Diabetol Metab Syndr*. 13: 23. doi: 10.1186/s13098-021-00639-2
- Scappaticcio L., Pitoia F., Esposito K., Piccardo A., Trimboli P. 2021. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 22 (4): 803-815. doi: 10.1007/s11154-020-09615-z
- Seeherman S., Suzuki Y.J. 2021. Viral Infection and Cardiovascular Disease: Implications for the Molecular Basis of COVID-19 Pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci*. 22 (4): 1659. doi: 10.3390/ijms22041659
- Solerte S.B., D'Addio F., Trevisan R., Lovati E., Rossi A., Pastore I., Dell'Acqua M., Ippolito E., Scaranna C., Bellante R., Galliani S., Dodesini A.R., Lepore G., Geni F., Fiorina R.M., Catena E., Corsico A., Colombo R., Mirani M., De Riva C., Oleandri S.E., Abdi R., Bonventre J.V., Rusconi S., Folli F., Di Sabatino A., Zuccotti G., Galli M., Fiorina P. 2020. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multicenter, case-control, retrospective, observational study. *Diabetes Care*. 43: 2999–3006. doi: 10.2337/dc20-1521
- Velavan T.P., Kieu Linh L.T., Kreidenweiss A., Gabor J., Krishna S., Kremsner P.G. 2021. Longitudinal monitoring of lactate in hospitalized and ambulatory COVID-19 patients. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 104 (3): 1041–1044. doi: 10.4269/ajtmh.20-1282
- Zhou H., Yang J., Zhou C., Chen B., Fang H., Chen S., Zhang X., Wang L., Zhang L. 2021. A Review of SARS-CoV2: compared With SARS-CoV and MERS-CoV. *Front Med (Lausanne)*. 8:628370. doi: 10.3389/fmed.2021.628370

References

- Belocerkovckaya Yu.G., Romanovckix A.G., Cmirnov I.P., Cinopal'nikov A.I. 2021. Dolgij COVID-19 [Long COVID-19]. *Consilium Medicum*. 23 (3): 261–268. doi: 10.26442/20751753.2021.3.200805

- Bondarev C.A., Achkacov E.E., Cmirnov V.V., Shishkin A.N., Xudyakova N.V., Ry`bka T.G. 2020. Vliyanie arterial`noj gipertenzii i drugix faktorov riska na razvitie fibrillyacii predcerdij u cportcmenov [Hypertension and other risk factors of atrial fibrillation in athletes]. *Arterial`naya gipertenziya*. 26 (4): 362–370. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-362-370
- Kogan E.A., Berezovckij Yu.C., Procenko D.D., Bagdacaryan T.R., Greczov E.M., Demura C.A., Demyashkin G.A., Kalinin D.V., Kukleva A.D., Kurilina E.V., Nekracova T.P., Paramonova N.B., Ponomarev A.B., Radencka-Lopovok C.G., Cemenova L.A., Terty`chny`j A.C. 2020. Patologicheskaya anatomiya infekcii, vy`zvannoj SARS-CoV-2 [Pathological Anatomy of Infection Caused by SARS-CoV-2]. *Cudebnaya medicina*. 6 (2): 8–30. doi: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30
- Ojnotkinova O.Sh., Maclennikova O.M., Larina V.N., Rzhhevckaya E.V., Cy`rov A.V., Dedov E.I., Kryukov E.V., Ecin E.V., Zhuravleva M.V., Voevoda M.I., Demidova T.Yu., Achkacov E.E., Cpacckij A.A., Shaxnovich P.G. 2020. Coglacovannaya e`kspertnaya poziciya po diagnoctike i lecheniyu ful`minantnogo miokardita v ucloviyax pandemii COVID-19 [Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of fulminant myocarditis in the context of the COVID-19 pandemic]. *Akademiya mediciny` i cporta*. 1 (2): 28–40. doi: 10.15829/2712-7567-2020-2-13
- Orlov Yu.P., Govorova N.V., Korpacheva O.V., Afanac`ev V.V., Xilenko I.A. 2021. O vozmozhnosti icpol`zovaniya preparatov gruppy` cukcinatov v ucloviyax gipokcii pri COVID-19 [On the Possibility of Using Succinate in Hypoxia Developing in COVID-19]. *Obshhaya reanimatologiya*. 17 (3): 78–98. doi: 10.15360/1813-9779-2021-3-78-98
- Uacheva E.V. 2016. Mify` i real`noct` kardioprotektivnoj terapii [Myths and reality of cardioprotective therapy]. 24 (9): 546–550.
- Acuti Martellucci C., Flacco M.E., Cappadona R., Bravi F., Mantovani L., Manzoli L. 2020. SARS-CoV-2 pandemic: An overview. *Adv. Biol. Regul.* 77: 100736. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100736
- Adhikari S.P., Meng S., Wu Y.J., Mao Y.P., Ye R.X., Wang Q.Z., Sun C., Sylvia S., Rozelle S., Raat H., Zhou H. 2020. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect. Dis. Poverty*. 9 (1): 29. doi: 10.1186/s40249-020-00646-x
- Alfano G., Fontana F., Mori G., Giaroni F., Ferrari A., Giovanella S., Ligabue G., Ascione E., Cazzato S., Ballestri M., Di Gaetano M., Meschiari M., Menozzi M., Milic J., Andrea B., Franceschini E., Cuomo G., Magistroni R., Mussini C., Cappelli G., Guaraldi G. 2022. Modena COVID-19 Working Group (MoCo19). Acid base disorders in patients with COVID-19. *Int. Urol. Nephrol.* 54 (2): 405–410. doi: 10.1007/s11255-021-02855-1
- Avanzato V.A., Matson M.J., Seifert S.N., Pryce R., Williamson B.N., Anzick S.L., Barbian K., Judson S.D., Fischer E.R., Martens C., Bowden T.A., de Wit E., Riedo F.X., Munster V.J. 2020. Case study: Prolonged infectious SARSCoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised cancer patient. *Cell*. 183 (7): 1901–1912. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.049
- Bezuidenhout M.C., Wiese O.J., Moodley D., Maasdorp E., Davids M.R., Koegelenberg C.F., Lalla U., Khine-Wamono A.A., Zemlin A.E., Allwood B.W. 2021. Correlating arterial blood gas, acid-base and blood pressure abnormalities with outcomes in COVID-19 intensive care patients. *Ann. Clin. Biochem.* 58 (2): 95–101. doi: 10.1177/0004563220972539
- Cariou B., Pichelin M., Goronflot T., Gonfroy C., Marre M., Raffaitin-Cardin C., Thivolet C., Wargny M., Hadjadj S., Gourdy P. 2021. CORONADO investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of newly diagnosed diabetes in hospitalized patients with COVID-19: results from the CORONADO study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 175. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108695
- Carrasco-Sánchez F.J., López-Carmona M.D., Martínez-Marcos F.J., Pérez-Belmonte L.M., Hidalgo-Jiménez A., Buonaiuto V., Suárez Fernández C., Freire Castro S.J., Luordo D., Pesqueira Fontan P.M., Blázquez Encinar J.C., Magallanes Gamboa J.O., de la Peña Fernández A., Torres Peña J.D., Fernández Solà J., Napal Lecumberri J.J., Amorós Martínez F., Guisado Espartero M.E., Jorge Ripper C., Gómez Méndez R., Vicente López N., Román Bernal B., Rojano Rivero M.G., Ramos Rincón J.M., Gómez Huelgas R. 2021. SEMI-COVID-19 Network. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann. Med.* 53 (1): 103–116. doi: 10.1080/07853890.2020.1836566



- Castañeda S., Remuzgo-Martínez S., López-Mejías R., Genre F., Calvo-Alén J., Llorente I., Aurrecoechea E., Ortiz A.M., Triguero A., Blanco R., Llorca J., González-Gay M.A. 2019. Rapid beneficial effect of the IL-6 receptor blockade on insulin resistance and insulin sensitivity in non-diabetic patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 37: 465–473.
- De Leo S., Lee S.Y., Braverman L.E. Hyperthyroidism. *Lancet* 2016; 388: 906–918. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6
- Group R.C. 2021. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 397: 1637–1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0
- Guerstein S., Romeo-Aznar V., Dekel M., Miron O., Davidovitch N., Puzis R., Pilosof S. 2021. The interplay between vaccination and social distancing strategies affects COVID19 population-level outcomes. *PLoS Comput Biol.* 17 (8): e1009319. doi: 10.1371/journal.pcbi.1009319
- Inaba H., Aizawa T. 2021. Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid – Progress and Perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 12: 708333. doi: 10.3389/fendo.2021.708333
- Kosiborod M.N., Esterline R., Furtado R.H.M., Oscarsson J., Gasparyan S.B., Koch G.G., Martinez F., Mukhtar O., Verma S., Chopra V., Buenconsejo J., Langkilde A.M., Ambery P., Tang F., Gosch K., Windsor S.L., Akin E.E., Soares R.V.P., Moia D.D.F., Aboudara M., Hoffmann Filho C.R., Feitosa A.D.M., Fonseca A., Garla V., Gordon R.A., Javaheri A., Jaeger C.P., Leaes P.E., Nassif M., Pursley M., Silveira F.S., Barroso W.K.S., Lazcano Soto J.R., Nigro Maia L., Berwanger O. 2021. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 9: 586–594. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00180-7
- Kudose S., Batal I., Santoriello D., Xu K., Barasch J., Peleg Y., Canetta P., Ratner L.E., Marasa M., Gharavi A.G., Stokes M.B., Markowitz G.S, D'Agati V.D. 2020. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology.* 9 (31): 1959–1968. doi: 10.1681/ASN.2020060802
- Mallah S.I., Ghorab O.K., Al-Salm S., Abdellatif O.S., Tharmaratnam T., Iskandar M A., Sefen, J.A.N., Sidhu P., Atallah B., El-Lababid, R., Al-Qahtan M. 2021. COVID-19: breaking down a global health crisis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 201: 35. doi: 10.1186/s12941-021-00438-7
- Marfella R., Paolisso P., Sardu C., Bergamaschi L., D'Angelo E.C., Barbieri M., Rizzo M.R., Messina V., Maggi P., Coppola N., Pizzi C., Biffi M., Viale P., Galié N., Paolisso G. 2020. Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in COVID-19 patients. *Diabetes Metab.* 46: 403–405. doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.005
- Mazori A.Y., Bass I.R., Chan L., Mathews K.S., Altman D.R., Saha A., Soh H., Wen H.H., Bose S., Leven E., Wang J.G., Mosoyan G., Pattharanitima P., Greco G., Gallagher E.J. 2021. Hyperglycemia is associated with increased mortality in critically ill patients with COVID-19. *Endocr Pract.* 27 (2): 95–100. doi: 10.1016/j.eprac.2020.12.015
- Michelen M., Manoharan L., Elkheir N., Cheng V., Dagens A., Hastie C., O'Hara M., Suett J., Dahmash D., Bugaeva P., Rigby I., Munblit D., Harriss E., Burls A., Foote C., Scott J., Carson G., Olliaro P., Sigfrid L., Stavropoulou C. 2021. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Global Health.* 6: e005427. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005427
- National Center for Biotechnology Information. 2022. PubChem Compound Summary for CID 10917, Levocarnitine. 2022; from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levocarnitine>.
- Noh Y., Oh I.S., Jeong H.E., Filion K.B., Yu O.H.Y., Shin J.Y. 2021. Association between DPP-4 inhibitors and COVID-19-related outcomes among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 44: e64–e66. doi: 10.2337/dc20-1824
- Post-COVID Conditions. CDC, 2021, Updated July 12. 2021. [<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>].
- Raman B., Bluemke D.A., Lüscher T.F., Neubauer S. 2022. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur. Heart J.* 43: 1157–1172. doi: 10.1093/eurheartj/ehac031
- Santos A., Magro D.O., Evangelista-Poderoso R., Saad M.J.A. 2021. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications. *Diabetol Metab Syndr.* 13: 23. doi: 10.1186/s13098-021-00639-2

- Scappaticcio L., Pitoia F., Esposito K., Piccardo A., Trimboli P. 2021. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord.* 22 (4): 803-815. doi: 10.1007/s11154-020-09615-z
- Seeherman S., Suzuki Y.J. 2021. Viral Infection and Cardiovascular Disease: Implications for the Molecular Basis of COVID-19 Pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 22 (4): 1659. doi: 10.3390/ijms22041659
- Solerte S.B., D'Addio F., Trevisan R., Lovati E., Rossi A., Pastore I., Dell'Acqua M., Ippolito E., Scaranna C., Bellante R., Galliani S., Dodesini A.R., Lepore G., Geni F., Fiorina R.M., Catena E., Corsico A., Colombo R., Mirani M., De Riva C., Oleandri S.E., Abdi R., Bonventre J.V., Rusconi S., Folli F., Di Sabatino A., Zuccotti G., Galli M., Fiorina P. 2020. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multicenter, case-control, retrospective, observational study. *Diabetes Care.* 43: 2999–3006. doi: 10.2337/dc20-1521
- Velavan T.P., Kieu Linh L.T., Kreidenweiss A., Gabor J., Krishna S., Kremsner P.G. 2021. Longitudinal monitoring of lactate in hospitalized and ambulatory COVID-19 patients. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 104 (3): 1041–1044. doi: 10.4269/ajtmh.20-1282
- Zhou H., Yang J., Zhou C., Chen B., Fang H., Chen S., Zhang X., Wang L., Zhang L. 2021. A Review of SARS-CoV2: compared With SARS-CoV and MERS-CoV. *Front Med (Lausanne).* 8:628370. doi: 10.3389/fmed.2021.628370

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 21.12.2022

Received 21.12.2022

Поступила после рецензирования 02.02.2023

Revised 02.02.2023


Принята к публикации 02.02.2023

Accepted 02.02.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Панина Юлия Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, медицинский институт ОГУ имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

 [ORCID: 0000-0003-0250-0052](https://orcid.org/0000-0003-0250-0052)


Julia N. Panina, PhD in Medicine, of the Medical institute of OSU named after I.S. Turgenev, Orel, Russia

Вишневский Валерий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, медицинский институт ОГУ имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

 [ORCID: 0000-0002-3004-9687](https://orcid.org/0000-0002-3004-9687)


Valerii I. Vishnevskij, MD in Medicine, professor, head of the Department of Internal Diseases of Medical Institute of OSU named after I.S. Turgenev, Orel, Russia

Мельчинская Евгения Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2, Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия

 [ORCID: 0009-0001-0682-4137](https://orcid.org/0009-0001-0682-4137)

Evgenia N. Melchinskaja, MD in Medicine, associate professor of the Department of Internal Diseases № 2 Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Вишневский Матвей Вадимович, студент, медицинский институт ОГУ имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

 [ORCID: 0009-0007-0953-0058](https://orcid.org/0009-0007-0953-0058)

Matvei V. Vishnevskij, student of the Medical institute of OSU named after I.S. Turgenev, Orel, Russia