

# Диабет, нервная система и COVID-19

По материалам лекции в рамках Международной междисциплинарной конференции «Вейновские Чтения» (10–12 февраля 2022 г., Москва)

## Спикер

**Андрей Борисович Данилов**, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, главный редактор журнала «Manage Pain», г. Москва

*«Каждый человек должен сам спасти свое тело и душу. Те, кто надеется, что их спасут другие, будут разочарованы»*

**Парацельс** (1493–1541), швейцарский алхимик, врач, философ эпохи Возрождения

- Диагноз «Сахарный диабет II типа» в мире ставят каждые 3 секунды
- В 2015 году в РФ было 12,1 млн больных диабетом, к 2040 г. прогнозируется удвоение числа больных
- Каждый второй человек с диабетом не знает о том, что у него есть диабет
- Неврологическим осложнением сахарного диабета является диабетическая полинейропатия (ДПН), которая в 30 % случаев сопровождается выраженным периферическим болевым синдромом нейропатического генеза
- Наряду с симптоматической терапией нейропатической боли важно находить пути восстановления поврежденных нервных структур [1]
- Лекарственные средства, обладающие комплексным метаболическим и нейропротективным действием, становятся препаратами первого выбора в терапии пациентов с ДПН при высоком риске инфицирования COVID-19, в период заболевания и в процессе реабилитации

## НЕРВНАЯ СИСТЕМА И COVID-19

На фоне неблагоприятной эпидемиологической ситуации, связанной с неконтролируемым распространением коронавируса SARS-CoV-2 (COVID-19), течение хронических заболеваний с вовлечением структур периферической и центральной нервной системы, в частности диабетической полинейропатии (ДПН), стало более тяжелым. Это является прямым следствием подтвержденной нейротропности SARS-CoV-2.

В обзоре итальянских исследователей Cascella M. и соавт., опубликованном в Journal of Pain Research в 2021 г. приводятся молекулярные механизмы, которые могут лежать в основе патофизиологических процессов развития болевых синдромов на фоне COVID-19 [2].

- Прямое поражение вирусом периферических нервов и мышц. В ренин-ангиотензиновой системе взаимодействие вирус / рецептор АПФ2 (ангиотензинпревращающий фермент 2) включает дисбаланс осей АПФ2 / Ангиотензин II (Анг II) / РАТ1 (рецептор ангиотензина 1) и АПФ2 / Анг (1-7) / MasR со снижением уровней АПФ2 на клеточных поверхностях, накопление Анг II и нарушение антиноцицептивного пути Анг (1-7). Таким образом, происходит прямое повреждение сенсорных нейронов и/или глиальных клеток.

- Активация макрофагов, синтез цитокинов и хемокинов, поражающих нервы, мышцы, суставы. Макрофаги и другие иммунные клетки стимулируют выработку медиаторов воспаления (например, интерлейкин, фактор некроза опухоли и брадикинин-

нов). Эти процессы могут способствовать повреждению сенсорных клеток и приводить к хронической боли посредством процессов сенсибилизации/активации.

- Системные аутоиммунные реакции, потенциально способные увеличить частоту хронических болевых синдромов и усугубить ранее существовавшее состояние хронической боли. Распространенное иммуноопосредованное воспаление в основном отвечает за системное повреждение и запуск длительных пост-ковидных программ (включая широко распространенную миалгию и боль в суставах) через периферические и центральные механизмы. Связанные с заболеванием и предрасполагающие факторы способствуют детерминированности повреждения.

## ДИАБЕТ И ДПН

Сахарный диабет 2 типа (СД2), инсулин-независимый диабет — метаболическое заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, развивающейся в результате нарушения взаимодействия инсулина с клетками тканей. Важнейшими факторами риска развития СД2 являются: неправильное питание, низкая физическая активность и неумение справляться со стрессом. Клинические проявления ДПН выявляются у 30–50 % пациентов, а по результатам электронейрографии субклинические изменения подтверждаются у 80–90 % пациентов с СД2 [3]. Длительное время ДПН классифицировалась как позднее осложнение СД2, но на сегодняшний день результаты инструментальных исследований выявляют проявления ДПН у 8 % больных уже в дебюте заболевания. У пациентов с СД2 верифицированы три проблемы, которые напрямую связаны с полинейропатией.

- Риск развития диабетической стопы (страдают 15–20 % пациентов) — в мире каждые 30 секунд проводится одна ампутация, причиной которой является диабетическая стопа

- Болевой синдром (нейропатическая боль) — серьезно снижает качество жизни у 10–20 % пациентов

- Вегетативная полинейропатия (встречается в 20–40 % случаев) — серьезное осложнение, увеличивающее показатели летальности на 50 % в течение 2,5 лет

Почему эти три проблемы связаны с ДПН? Периферический смешанный нерв состоит из моторных, толстых сенсорных волокон, тонких сенсорных волокон и вегетативных волокон. Моторные волокна при диабете поражаются редко и негрубо, но в значительной степени страдают сенсорные и вегетативные волокна. Диабетическая стопа возникает при поражении толстых сенсорных волокон, отвечающих за глубокую чувствительность. Болевой синдром

(нейропатическая боль) связан с поражением тонких сенсорных волокон. Вегетативная полинейропатия возникает при вовлечении в процесс вегетативных тонких волокон.

По мнению клиницистов, диабетическая стопа связана с нарушением микроциркуляции, с поражением сосудов. Но это только часть механизма развития этого тяжелого осложнения. Следует учитывать, что при несомненной роли ангиопатии развитие диабетической стопы начинается с вовлечения в процесс именно толстых сенсорных волокон, отвечающих за глубокую чувствительность (проприоцепцию). Это является важным моментом для профилактики, профилактики диабетической стопы. По каким клиническим симптомам можно предположить, что в процесс вовлечены толстые сенсорные волокна, отвечающие за глубокую чувствительность? Это сенситивная атаксия, нарушение тактильной чувствительности, нарушение вибрационной чувствительности, снижение рефлексов, при прогрессировании процесса — трофические язвы, артропатии. Все это приводит к проблеме, которая в мире сформулирована как диабетическая стопа. При грубейших трофических расстройствах ставится вопрос об ампутации. Проблема этих пациентов заключается в том, что поражение этих сенсорных волокон не сопровождается болью, и они не обращаются к врачу, а приходят тогда, когда на стопе уже появляются трофические изменения или язвы. Это поздние стадии, трудно поддающиеся лечению, поэтому необходимо как можно раньше выявить нарушения этого типа чувствительности.

Для этого можно рекомендовать простой тест, который поможет врачу даже во время очень короткого приема заподозрить поражение именно толстых сенсорных волокон. Это IpswichTouchTest, разработанный и валидизированный в Англии [4]. Врачу нужно прикоснуться к I, III и V пальцам на ногах с двух сторон (всего 6 прикосновений) и спросить, чувствует ли пациент прикосновение. Отсутствие чувствительности в двух прикосновениях из шести уже свидетельствует о риске развития диабетической стопы. Таких пациентов следует включать в группу регулярного мониторинга и активно проводить профилактическую терапию.

Поражение тонких сенсорных волокон, которые отвечают за температурную чувствительность и боль, сопровождается болевым синдромом, т. е. нейропатической болью. При СД самым частым вариантом болевой нейропатии является симметричная хроническая болевая полинейропатия. Боль связана с поражением именно тонких сенсорных волокон. Пациенты жалуются на жгучие боли в стопах, которые усиливаются ночью, на парестезии (мурашки),

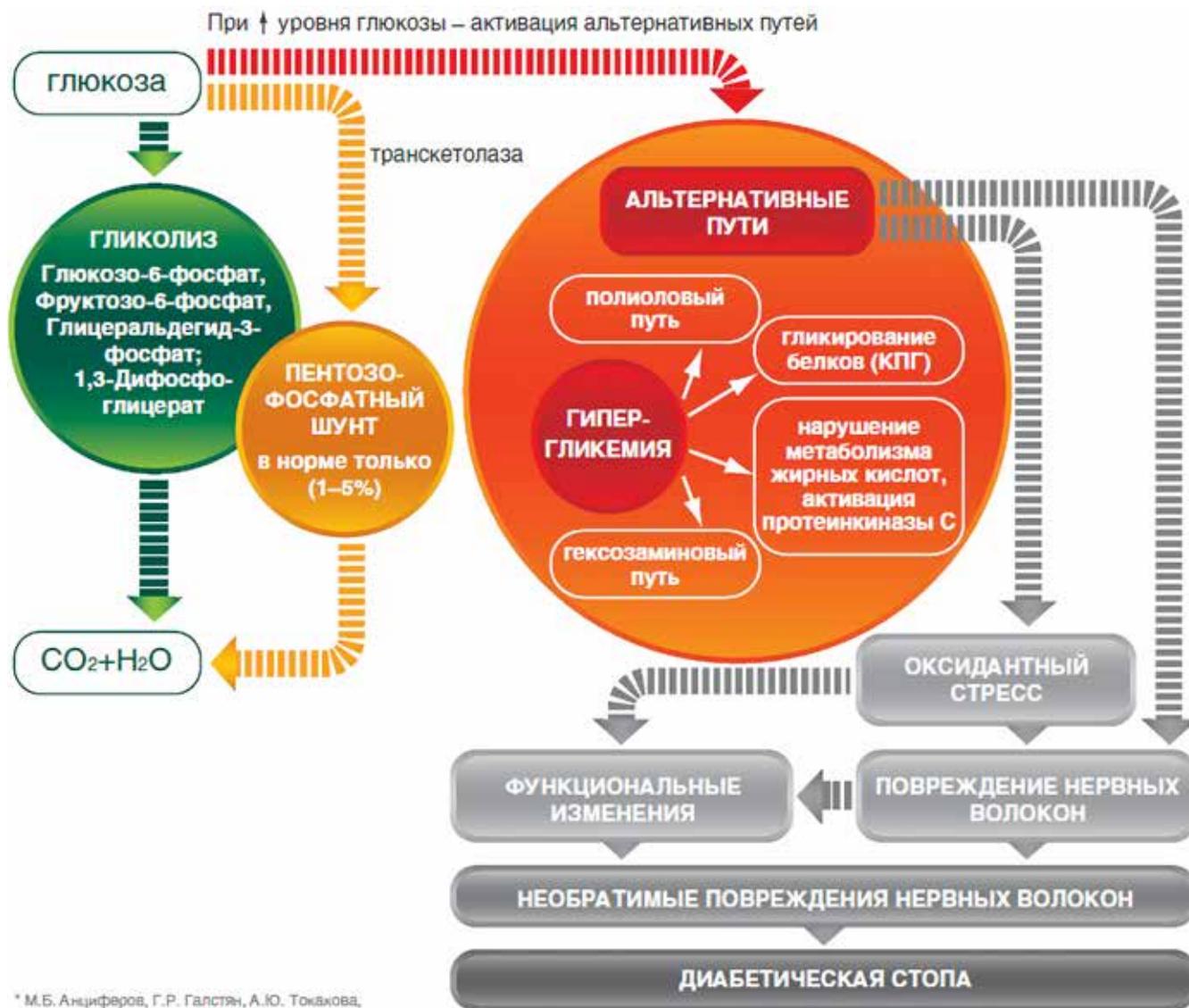


Рисунок 1. Патогенез метаболических нарушений, приводящих к развитию ДПН.

дизестезии (неприятные болезненные ощущения), гипестезию. Особенностью этого болевого синдрома является тяжелая дезадаптация, нарушение сна, тревога, ухудшение настроения и в целом снижение качества жизни.

Вегетативная нейропатия связана с поражением вегетативных волокон. Это комплекс соматических нарушений — ортостатическая гипотензия, тахикардия в покое, гастропарез, дизурия, гипогидроз, импотенция. При клинических проявлениях у пациента симптомов вегетативной нейропатии прогноз крайне неблагоприятный. Результаты исследования 5-летней выживаемости у здоровых добровольцев, пациентов с СД и пациентов с СД и поражением вегетативных волокон показали, что при поражении вегетативных волокон летальность составляет 50 % через 2,5 года, и 70 % — через 5 лет. Простым методом выявления поражения вегетативных волокон явля-

ется 30-минутная ортостатическая проба. У здорового человека за это время повышается частота сердечных сокращений (ЧСС), но артериальное давление (АД) существенно не снижается. У пациента с вегетативной нейропатией ЧСС остается в пределах нормы, но наблюдается прогрессирующее снижение АД.

Патогенез ДПН достаточно сложен (рис. 1). Глюкоза — основной источник энергии, а гликолиз — основной путь метаболизма глюкозы у здорового человека в норме. При транзиторной гипергликемии подключается пентозо-фосфатный шунт, который в норме не работает, а только помогает сбросить излишек глюкозы. Если гипергликемия становится постоянной, то подключаются альтернативные патологические пути её метаболизирования (гликирование белков, оксидантный стресс и др.), что приводит к поражению клеток, в том числе и нервных. Это глобальная проблема у пациентов с СД2, которая требует

постоянного внимания и фармакотерапевтической коррекции. Существенным фактором патогенеза является нарушение микроциркуляции и эндотелиальная дисфункция. Кроме того, в патогенезе ранних форм ДПН, особенно у пациентов с метаболическим синдромом, существенную роль играет дислипидемия, которая независимо от уровня гликемии приводит к поражению аксонов и миелиновой оболочки периферических нервов.

### КОКАРНИТ® — КОМПЛЕКСНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ В СОСТАВЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДПН

В клинической практике реализуются три направления лечения ДПН: ранняя интенсивная терапия СД, патогенетическая терапия и симптоматическая терапия. В составе патогенетической терапии хорошо зарекомендовал себя препарат Кокарнит® — рационально подобранный комплекс метаболитических веществ и витаминов, которые воздействуют на многие звенья патогенеза ДПН. В его состав входят трифосаденин 10 мг, кокарбоксилаза 50 мг, цианокобаламин 0,5 мг, никотинамид 20 мг.

- Трифосаденин — производное аденозина, стимулирует метаболитические процессы, оказывает вазодилатирующее действие, в том числе на коронарные и мозговые артерии. Улучшает метаболизм и энергообеспечение тканей, обладает гипотензивным и антиаритмическим действием. Под влиянием АТФ происходит снижение АД, расслабление гладкой мускулатуры, улучшается проведение нервных импульсов.

- Кокарбоксилаза — кофермент, образующийся в организме из поступающего извне тиамина (витамина В<sub>1</sub>). Входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего карбоксилирование и декарбоксилирование α-кетокислот. Опосредованно способствует синтезу нуклеиновых кислот, белков и липидов. Снижает в организме концентрацию молочной и пировиноградной кислот, способствует усвоению глюкозы. Улучшает трофику нервной ткани.

- Цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>) в организме превращается в метилкобаламин и 5-дезоксаденозилкобаламин. Метилкобаламин участвует в реакции превращения гомоцистеина в метионин и 8-аденозилметионин — ключевые реакции метаболизма пиримидиновых и пуриновых оснований (а, следовательно, ДНК и РНК). 5-дезоксаденозилкобаламин служит кофактором при изомеризации L- метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА — важной реакции метаболизма углеводов и липидов. Дефицит витамина В<sub>12</sub> приводит к нарушению пролиферации быстроделющихся клеток кроветворной ткани и эпителия, а так-

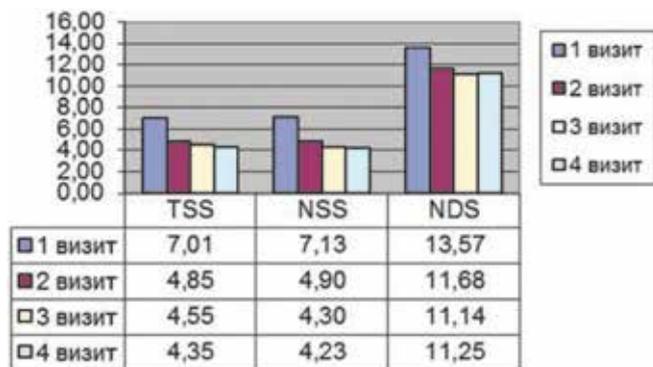
же к нарушению образования миелиновой оболочки нейронов.

- Никотинамид — одна из форм витамина РР, участвует в окислительно-восстановительных процессах в клетке, улучшает углеводный и азотистый обмен, регулирует тканевое дыхание.

В 2018 г. были опубликованы результаты масштабного российского исследования комбинированного метаболитического препарата Кокарнит® в лечении ДПН [5]. Исследование проводилось на базе медицинских университетов Москвы, Волгограда, Казани, Уфы, Тюмени, Челябинска, Астрахани, Ростова-на-Дону и Оренбурга, в нем приняли участие 170 амбулаторных и стационарных пациентов с СД1 или СД2 с подтвержденным диагнозом ДПН в возрасте от 18 лет. Степень компенсации углеводного обмена определяли по уровню глюкозы крови. В начале программы собирался подробный анамнез, проводилось полное клиническое обследование.

Клиническое исследование включало оценку выраженности ДПН с использованием шкал TSS (Total Symptom Score — общая оценка симптомов нейропатии), NSS (Neurological Symptoms Score — оценка неврологических симптомов) и шкалы нейропатического дисфункционального счета NDS (Neuropathy Disability Score), которые позволяют дать подробную количественную характеристику субъективным ощущениям, болевой, тактильной, температурной, вибрационной чувствительности, сухожильных рефлексов ног пациентов с ДПН. Динамика качества жизни оценивалась по опроснику SF-36, как интегрального показателя физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанного на его субъективной оценке. В качестве объективного метода, подтверждающего степень вовлеченности периферической нервной системы, была выбрана электронейромиография. С помощью данного метода оценивали состояние моторных волокон поверхностного малоберцового и большеберцового нервов. Данные стимуляционной электромиографии позволили проанализировать амплитуду моторного ответа (М-ответа) и порог его регистрации, скорость распространения возбуждения (СРВ), дистальную латентность (ДЛ) и состояние поздних ответов. Проведение по сенсорным волокнам периферических нервов исследовалось для икроножного и поверхностного малоберцового нервов. Для чувствительных волокон определялись СРВ, амплитуда сенсорного ответа (S-ответа).

Всем пациентам проводилась базисная сахароснижающая терапия, физиотерапия по показаниям, занятия лечебной физкультурой. Всем пациентам внутримышечно вводился препарат Кокарнит® в дозировке 2 мл однократно в день в течение 9 дней.



**Рисунок 2.** Достоверный регресс нейропатических симптомов и боли у пациентов с ДПН на фоне в/м введения препарата Кокарнит® в течение 9 дней.

Общая оценка субъективных симптомов нейропатии по шкалам TSS и NSS в группе больных до лечения в среднем равнялась  $7,01 \pm 1,64$  и  $7,13 \pm 0,98$  баллов, соответственно. Среднее значение объективной оценки неврологического статуса по шкале NDS у пациентов с ДПН до лечения составило  $13,57 \pm 3,12$  баллов, что соответствует умеренно выраженной степени нейропатии. После курса терапии показатели по всем этим шкалам претерпели значимые изменения. Так, показатели шкалы общей оценки нейропатии (TSS) после терапии снизились до  $4,85 \pm 0,30$ , а шкалы оценки неврологических симптомов (NSS) до  $4,90 \pm 0,26$ , причем динамика была статистически значимой и стойкой, сохранялась в этих пределах и даже демонстрировала некоторую тенденцию к дальнейшему снижению —  $4,35 \pm 0,69$  и  $4,23 \pm 1,23$ , соответственно. Шкала нейропатического дисфункционального счета (NDS) также продемонстрировала положительное влияние проводимой терапии на состояние пациентов, и средние баллы стали равны  $11,25 \pm 3,07$  (рис. 2).

### КАКУЮ РОЛЬ ИГРАЮТ КОМПОНЕНТЫ ПРЕПАРАТА КОКАРНИТ® ПРИ СД И COVID-19?

Известно, что кокарбоксилаза восстанавливает синтез оксида азота (NO) и препятствует ишемии [6–9]. На сегодняшний день тиамин (витамин B<sub>1</sub>) включен в протоколы ведения пациентов с COVID-19 EVMS Medical Group (Paul Marik, Вирджиния, 2020) [10].

Известно, что АТФ участвует в ингибировании боли на сегментарном уровне [11].

В исследовании итальянских авторов Correal и соавт. (2020) был проведен ретроспективный анализ 14 пациентов с воспалительным поражением легких, связанных с COVID-19, которые получали аденозин в небулайзере. На основании полученных результатов был сделан вывод, что интрабронхиальное введение агонистов рецептора A<sub>2</sub> может восстано-

вить противовоспалительные и тканевые защитные эффекты при введении в смеси с кислородом [12].

В Journal of Clinical Medicine был опубликован обзор Falcone С. и соавт. Can Adenosine Fight COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome? [13], в котором констатируется факт отсутствия выявления SARS-CoV-2 и разрешение дыхательной недостаточности и рентгенологической картины через 5 дней применения аденозина. И делается вывод, что использование аденозина может быть вариантом лечения COVID-19 ARDS [13].

В недавнем исследовании показано, что никотинамид является мощным ингибитором провоспалительных цитокинов [14]. Поскольку провоспалительный цитокиновый ответ ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α, после стимуляции эндотоксином цельной крови человека в значительной степени ингибируется никотинамидом, он может иметь терапевтический потенциал в качестве модулятора цитокиновых эффектов при воспалительном заболевании, в частности при COVID-19, который часто сопровождается опасным для жизни «цитокиновым штормом» [15].

На сегодняшний день известно, что SARS-CoV-2 влияет на метаболизм витамина B<sub>12</sub>, добавляя к собственным проявлениям повышенный окислительный стресс, гипергомоцистеинемию, активацию каскада коагуляции, сужение сосудов, а также почечную и легочную васкулопатию [15]. Введение B<sub>12</sub> уменьшает повреждение органов и симптомов, ассоциированных с COVID-19 [16]. В исследовании Tan и соавт. было показано, что у пациентов с COVID-19, которые получали витамин B<sub>12</sub> в дозе 500 мкг, уменьшилась тяжесть симптомов COVID-19, а также значительно снизилась потребность в кислороде и необходимость интенсивной терапии [17].

### МОЖНО ЛИ ПРЕДОТВРАТИТЬ СД2 И КАК ЕГО ЛЕЧИТЬ?

СД2 — заболевание, которое можно и нужно предотвращать. Оно не является неизбежным. Основными факторами профилактики СД2 является правильное питание (средиземноморская диета как стратегия), адекватная физическая активность, умение выстраивать правильные отношения с людьми, умение справляться со стрессом. Эти простые вещи являются основополагающими факторами, которые препятствуют развитию СД2 и помогают избежать осложнений. А адекватное фармакотерапевтическое сопровождение позволит снизить выраженность клинических симптомов и улучшить качество жизни пациентов с СД. В качестве эффективного и безопасного патогенетического средства у этой категории пациентов рекомендуется к более широкому терапевтическому применению комби-

нированный метаболический препарат Кокарнит®, который демонстрирует эффективность и на фоне COVID-19, что особенно ценно в условиях пандемии.

Таким образом, квадроэффект, оказываемый препаратом Кокарнит®, имеет потенциал у пациентов с обострением неврологических и нейроэндокринных нарушений на фоне инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и у коморбидных пациентов с сосудистыми, когнитивными, метаболическими нарушениями, а также нарушением функций почек и печени. Кокарнит® способен воздействовать на разные точки формирования осложнений СД и значительно улучшить качество жизни таких больных. Восстанавливая метаболические процессы, уменьшая боль, препарат повышает приверженность пациентов терапии [18].

#### Литература

- Rosenberger D.C. et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020; Apr127(4):589-624.
- Cascella M., Del Gaudio A., Vittori A. et al. COVID-Pain: Acute and Late-Onset Painful Clinical Manifestations in COVID-19 - Molecular Mechanisms and Research Perspectives. *Review. J Pain Res*. 2021 Aug 10;14:2403-2412.
- Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014 Nov 4;161(9):639-49. PMID: 25364885.
- G Rayman et al. The Ipswich Touch Test/ A simple and novel method to identify inpatients with diabetes at risk of foot ulceration *Diabetes Care* 34:1517–1518, 2011
- Данилов Ан.Б., Данилов Ал.Б., Курушина О.В. и соавт. Исследование комбинированного метаболического препарата Кокарнит в лечении диабетической полинейропатии. *Manage Pain*, №1, 2018, 34-38.
- Ascher E et al. Thiamine reverses hyperglycemia-induced dysfunction in cultured endothelial cells. *Surgery*. 2001;130(5):851-858.
- Beltramo E, et al. Thiamine and benfotiamine prevent increased apoptosis in endothelial cells and pericytes cultured in high glucose. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(4):330-336.
- Arora S, et al. Thiamine (vitamin B1) improves endothelium-dependent vasodilation in the presence of hyperglycemia. *Ann Vasc Surg*. 2006;20(5):653-658.
- Wong CY, et al. Daily intake of thiamine correlates with the circulating level of endothelial progenitor cells and the endothelial function in patients with type II diabetes. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(12):1421-1427.
- EVMS Medical Group. Paul Marik, Вирджиния, 2020.
- Ru-Rong Jia, Temugin Bertaa, and Maiken Nedergaard *Pain*. 2013 December ; 154(0 1): S10–S28.
- Correale et al. Therapeutic effects of adenosine in high flow 21 % oxygen aerosol in patients with COVID 19-pneumonia. 2020.
- Falcone C. et al. Can Adenosine Fight COVID 19 Acute Respiratory Distress Syndrome? *Journal of Clinical Medicine*.
- Huizenga R. Acutely ill Elderly COVID 19 Patients Treated with a Nicotinamide Mononucleotide Cocktail: A Case Series, 2020.
- Sabry W., Elemery M., Burnouf T., Seghatchian J., Goubran H. Vitamin B12 deficiency and metabolism-mediated thrombotic microangiopathy (MM-TMA) *Transfusion Apheresis Sci*. 2020;59(1).
- dos Santos L.M.J. Can vitamin B12 be an adjuvant to COVID-19 treatment? *GSC Biol. Pharm. Sci*. 2020;11(3):1–5.
- Tan C.W., Ho L.P., Kalimuddin S., Cherng B.P.Z., Teh Y.E., Thien S.Y., Wong H.M., Tern P.J.W., Chay J.W.M., Nagarajan C. A cohort study to evaluate the effect of combination vitamin D, magnesium and vitamin B12 (DMB) on progression to severe outcome in older COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020.
- Мкртумян А.М., Оранская А.Н. Кокарнит – высокоэффективный и безопасный подход к терапии диабетической нейропатии. *Эффективная фармакотерапия*. 2022; 18 (10): 10–16.