



Ведение пациентов с диабетической полиневропатией в условиях пандемии COVID-19

В.А. Головачева, к.м.н., А.А. Головачева, В.Л. Голубев, д.м.н., проф.,
О.Е. Зиновьева, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Евгеньевна Зиновьева, zinovyevalga@yandex.ru

Для цитирования: Головачева В.А., Головачева А.А., Голубев В.Л., Зиновьева О.Е. Ведение пациентов с диабетической полиневропатией в условиях пандемии COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 10. С. 20–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-10-20-26

COVID-19 может приводить к неврологическим осложнениям со стороны центральной и периферической нервной системы. Сахарный диабет (СД) 1-го или 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, пожилой и старческий возраст, мужской пол относятся к факторам риска тяжелого течения и развития осложнений COVID-19. У пациентов с СД, перенесших COVID-19, повышается риск развития или прогрессирования диабетической полиневропатии (ДПН).

В условиях пандемии COVID-19 пожилые пациенты с СД и ДПН вынуждены соблюдать режим самоизоляции. В связи с этим актуальна разработка эффективной амбулаторной тактики ведения таких пациентов. Ее основные составляющие – коррекция уровня гликемии, диета и терапия сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве патогенетической терапии ДПН широко применяются препараты альфа-липоевой кислоты (АЛК). С учетом ситуации с COVID-19 и приоритета амбулаторного лечения пациентам с СД и ДПН целесообразно назначать АЛК в таблетированной форме. В России при ДПН широко применяется Берлитион – препарат АЛК, выпускаемый в форме таблеток и растворов для инфузий. В статье проанализированы наиболее эффективные и безопасные режимы применения таблетированной формы АЛК при ДПН с учетом результатов клинических исследований. Представлены данные, подтверждающие, что препараты АЛК способны подавлять окислительный стресс, индуцированный новой коронавирусной инфекцией, и оказывать защитное воздействие на структуры периферической нервной системы. Проанализирована возможность применения АЛК у пациентов с ДПН, перенесших COVID-19, рассмотрен клинический случай.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, лечение, альфа-липоевая кислота, COVID-19

В Китае в декабре 2019 г. впервые появилась информация о серии случаев инфекционной пневмонии, обусловленной новым вирусом. Данный вирус назвали коронавирусом-2, вызывающим тяжелый острый респираторный синдром (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), а заболевание – коронавирусной болезнью – 2019 (coronavirus disease – 2019, COVID-19) [1]. Из-за быстрого распространения инфекции и высо-

кой летальности Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила о пандемии [2]. SARS-CoV-2 поражает преимущественно дыхательную систему. Наиболее частые симптомы заболевания – кашель и лихорадка [3]. В 20% случаев развиваются тяжелые, угрожающие жизни осложнения со стороны дыхательной системы [4]. Появляется все больше данных, подтверждающих, что COVID-19 – системное заболевание, поражаю-



щие различные органы и ткани, в частности центральную и периферическую нервную систему [1–5]. Описаны неврологические осложнения COVID-19: острый менингоэнцефалит, острый геморрагический энцефалит, энцефалопатия критических состояний, ишемический и геморрагический инсульт, краниальная мононевропатия, синдром Гийена – Барре [5].

Сахарный диабет (СД) 1-го или 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, пожилой и старческий возраст, мужской пол относятся к факторам риска тяжелого течения COVID-19. Среди пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии по поводу COVID-19, распространены СД и сердечно-сосудистые заболевания [6]. Из-за наличия макро- и микроангиопатии у пациентов с СД повышен риск развития осложнений вследствие COVID-19. Микроангиопатия на фоне СД ассоциируется с повышенным риском смерти от COVID-19 [7]. Предполагают, что диабетическая невропатия и дисфункция вегетативной нервной системы при СД приводят к нарушению формирования иммунного ответа на вирусные инфекции [8].

Диабетическая полиневропатия (ДПН) – распространенное неврологическое осложнение СД, встречается более чем у 50% пациентов с СД и клинически проявляется поражением дистальных отделов периферических нервов конечностей [9]. У пациентов, инфицированных и перенесших COVID-19, повышается риск развития и прогрессирования ДПН [10].

В настоящее время крайне актуальным остается вопрос о ведении пациентов с ДПН в условиях пандемии COVID-19.

Тактика лечения пациентов с ДПН в условиях пандемии COVID-19

В условиях пандемии COVID-19 пожилые пациенты с СД вынуждены соблюдать режим самоизоляции. СД и пожилой возраст относятся к факторам риска тяжелого течения COVID-19. Поэтому с учетом высокого риска заражения в условиях стационара для пожилых пациентов с СД предпочтительно амбулаторное лечение ДПН. Особую значимость приобретает разработка эффективного плана ведения пациентов с СД и ДПН в амбулаторных условиях.

Основа лечения пациентов с СД и ДПН – оптимальный контроль уровня гликемии [9]. Авторы литературных обзоров и метаанализов отмечают, что у пациентов с СД 2-го типа вид сахароснижающей терапии (таблетированные сахароснижающие средства и/или инсулин) и ее интенсивность влияют на развитие и прогрессирование ДПН [11]. В свою очередь на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, часто наблюдаемых у пациентов с СД 2-го типа, увеличивается риск развития неврологических осложнений СД. Поэтому важны своевременная диагностика и терапия не только СД, но и сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний.

Для пациентов с СД особое значение имеет образ жизни [11]. Нормальная масса тела, физическая активность в течение дня, диета позволяют поддерживать оптимальный уровень гликемии, предупреждать развитие и прогрессирование ДПН.

Своевременной адекватной коррекции требуют факторы риска развития ДПН, такие как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение. В случае развития у пациента с ДПН невропатической боли оптимизация контроля за уровнем гликемии не приводит к значимому облегчению боли [12]. В настоящее время специфической патогенетической фармакотерапии боли при ДПН не существует, поэтому единственный метод, который способен существенно уменьшить интенсивность невропатической боли, – терапия антиконвульсантами и/или антидепрессантами [11]. Лекарственный препарат выбирает врач с учетом противопоказаний и сопутствующих заболеваний, а также сочетанных жалоб пациента с ДПН (бессонница, тревожность, снижение настроения, головная боль напряжения и т.д.).

Принимая во внимание многофакторность патогенеза, исследователи изучают различные группы препаратов патогенетической терапии ДПН. В многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях показано, что окислительный стресс является одним из ключевых механизмов развития и прогрессирования ДПН, что делает обоснованным широкое применение препаратов с антиоксидантной активностью в целях фармакотерапии ДПН [13, 14]. К таким препаратам относится альфа-липоевая кислота (АЛК), продемонстрировавшая в клинических исследованиях эффективность и безопасность при ДПН [15–19].

АЛК в лечении пациентов с ДПН в условиях пандемии COVID-19

Препараты АЛК широко используются в клинической практике в целях патогенетической терапии метаболических полиневропатий, к которым относятся диабетическая и алкогольная полиневропатия. В условиях стационарного лечения обычно используются растворы АЛК для внутривенного введения. При амбулаторном ведении пациентов чаще применяют таблетированные формы. В практической деятельности распространена следующая схема назначения АЛК: внутривенно капельное введение в дозе 600 мг/сут в течение 14 дней, впоследствии в таблетированной форме в дозе 600 мг/сут. Продолжительность применения таблетированной формы АЛК определяется состоянием пациента и выраженностью ДПН и обычно варьируется от двух до шести месяцев [20].

При метаанализе четырех контролируемых клинических исследований (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) сравнивали данные 716 пациентов с ДПН, получавших АЛК внутривенно капельно, и 542 пациентов с ДПН, получавших плацебо [21]. Снижение баллов по общей шкале



неврологических симптомов (Total Symptoms Score, TSS) на 50% и более достоверно чаще отмечалось в группе АЛК (52,7% пациентов). В группе плацебо данный показатель составил 36,9% ($p < 0,05$). На фоне терапии АЛК максимальная положительная динамика отмечалась в отношении такого симптома, как жжение. Динамику неврологических симптомов по шкале NSS (Neurological Symptoms Score) изучали только в трех исследованиях. В исследовании ALADIN эту шкалу не применяли. По NSS пациенты группы АЛК отмечали положительную динамику, статистически не превосходящую таковую в группе плацебо. Однако при оценке отдельных симптомов по NSS было установлено, что выраженность нарушений болевой и тактильной чувствительности в группе АЛК уменьшалась достоверно чаще, чем в группе плацебо ($p < 0,05$). На основании полученных результатов исследователи пришли к заключению, что курс терапии АЛК (600 мг/сут внутривенно в течение 14 дней) приводит к значимому улучшению в отношении как позитивных невропатических симптомов, так и неврологического дефицита. Риск развития побочных эффектов при использовании АЛК сопоставим с таковым на фоне применения плацебо.

В условиях пандемии COVID-19 пациентам с ДПН в амбулаторных условиях целесообразно назначать таблетированные формы препаратов АЛК, эффективность и безопасность которых доказаны в контролируемых исследованиях ALADIN II и SYDNEY II [22]. Оптимальная доза АЛК составляет 600 мг/сут.

В крупном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании NATHAN I, выполненном на базе 36 клиник Европы, США и Канады, участвовало 460 пациентов с ДПН [23]. Все пациенты были рандомизированы на две группы: 233 пациента получали АЛК 600 мг/сут, 227 пациентов – плацебо. Продолжительность лечения составила четыре года. Согласно результатам, длительная терапия АЛК 600 мг/сут эффективно предупреждает прогрессирование ДПН и хорошо переносится пациентами.

В российской практике широко применяется Берлитион – препарат АЛК, который выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий (300 или 600 мг) и таблеток (300 мг). Эффективность и безопасность препарата при ДПН подтверждены данными клинических исследований [20].

В российском рандомизированном исследовании, посвященном оценке эффективности различных режимов назначения пероральной формы Берлитиона при болевой ДПН [24], участвовал 121 пациент. Больные были рандомизированы на четыре терапевтические группы. 31 пациент первой группы получал АЛК 600 мг один раз в день (две таблетки по 300 мг однократно), 28 пациентов второй группы – 600 мг в день, но в два приема по 300 мг, 35 пациентов третьей группы – 900 мг один раз в день (три таблетки по 300 мг однократно утром), 27 па-

циентов четвертой группы – 900 мг в день, но в три приема (по одной таблетке 300 мг три раза в день за 30–40 минут до еды). Длительность терапии АЛК составила три месяца.

Как показали результаты исследования, все режимы терапии АЛК эффективны, но прием АЛК 300 мг три раза в день характеризовался достоверно более значимым снижением выраженности неврологических симптомов по NTSS-6 и NTSS-9 (шкала общей оценки симптомов невропатии) по сравнению с однократным приемом 600 мг или двукратным приемом 300 мг. Кроме того, был проведен анализ групп пациентов, достигших и не достигших конечной точки (респондеры ($n = 86$) и нонреспондеры ($n = 29$)). Предикторами эффективности терапии АЛК служили уровень HbA1c и выраженность сенсорных нарушений. Выявлена умеренная корреляция между уровнем HbA1c ($> 8\%$), показателями шкалы неврологического дефицита в ногах (Neuropathy Impairment Score Lower Limb, NISS-LL) и NISS-LL-сенсорная функция и частотой ответа на терапию АЛК ($r = 0,251$, $p = 0,007$; $r = 0,32$, $p = 0,00077$; $r = 0,31$, $p = 0,0015$ соответственно). Пациенты с уровнем HbA1c $< 7,0\%$ характеризовались максимальной динамикой показателей NTSS-6 и NTSS-9. Авторы пришли к выводу, что прием таблетированной АЛК 300 мг три раза в сутки сопровождается достоверно большим снижением выраженности неврологических симптомов ДПН по NTSS-6 и NTSS-9. Частота рецидивов невропатической боли не зависит от предшествующей схемы назначения АЛК, а определяется исходным уровнем HbA1c. Высокий уровень HbA1c ($> 8,0\%$), выраженные сенсорные нарушения могут служить предикторами низкой эффективности терапии АЛК.

На основании представленных данных можно сделать следующие выводы:

- 1) АЛК в таблетированной форме – эффективный метод лечения ДПН в амбулаторных условиях;
- 2) на фоне пандемии COVID-19 в амбулаторных условиях пожилым пациентам с СД и ДПН предпочтительно назначать АЛК в таблетированной форме;
- 3) в клинической практике пациенты с ДПН обычно получают АЛК в таблетированной форме в дозе 600 мг один раз в сутки, однако результаты проведенного клинического исследования показали наибольшую эффективность таблетированной АЛК (Берлитиона) в дозе 300 мг три раза в сутки. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения кратности приема препарата Берлитион;
- 4) рекомендованная продолжительность курса таблетированной формы АЛК – не менее трех месяцев.

АЛК в лечении пациентов с ДПН, перенесших COVID-19

Тактика лечения пациентов с ДПН, перенесших COVID-19, пока не разработана. Данным пациентам



целесообразно назначать препараты с антиоксидантным и нейропротективным действием, к которым относятся препараты АЛК.

Установлено, что АЛК оказывает защитное действие на структуры периферической нервной системы пациентов с COVID-19 [25]. У таких пациентов терапевтический эффект АЛК объясняют несколькими механизмами. Во-первых, АЛК уменьшает окислительный стресс в клетках нервной ткани и предупреждает снижение уровня рН внутри клетки. Во-вторых, АЛК ингибирует активацию нуклеарного фактора каппа В [26–28]. В-третьих, АЛК снижает активность металлопротеазы ADAM17 [29–32]. Воздействие АЛК на три перечисленные мишени приводит к снижению выработки ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) в клетках, что рассматривается как ключевой противовирусный эффект препарата [26, 27, 29, 30]. Как и вирус SARS-CoV, вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку, взаимодействуя с АПФ2-рецепторами. Чем ниже рН в клетке и чем выше экспрессия АПФ2, тем активнее вирус проникает внутрь клетки, вирусная нагрузка на организм возрастает. При низких значениях рН АПФ2 проявляет протеолитическую активность. Показано, что АЛК характеризуется противовирусным действием в отношении нескольких вирусов [28]. АЛК увеличивает уровень внутриклеточного глутатиона, усиливает защиту макроорганизма от штамма коронавируса 229Е и подавляет репликацию вируса иммунодефицита человека 1 [33]. Опубликованы данные, свидетельствующие о том, что с помощью аналогичных механизмов АЛК ингибирует рост вируса оспы в среде *in vitro* [28]. АЛК инактивирует ионы металлов, таких как ртуть, кадмий и свинец, участвует в окислительно-восстановительных реакциях с медью и цинком, восстанавливает эндогенные и экзогенные антиоксиданты, витамины С и Е [34]. Повышение содержания антиоксидантов ассоциируется с дополнительным противовирусным действием [33].

Пациентам с COVID-19 назначали противомаларийный препарат гидроксихлорохин. Но из-за риска развития побочных эффектов (ретинопатия, тяжелая гипогликемия, острые нарушения сердечной проводимости, аритмии, гепатотоксическое действие) в условиях пандемии во многих странах от него отказались [35, 36]. АЛК, как и противомаларийный препарат, способствует повышению уровня рН внутриклеточной среды в щелочную сторону, однако АЛК в отличие от гидроксихлорохина не оказывает побочных эффектов и хорошо переносится пациентами. Механизм терапевтического действия гидроксихлорохина заключается в том, что, подщелачивая внутриклеточную среду, он ингибирует транспорт K^+/H^+ через клеточные мембраны [37, 38]. Гидроксихлорохин приводит к накоплению ионов K^+ внутри клетки, а ионов H^+ – в митохондриях. Гидроксихлорохин предотвраща-

ет проникновение вируса в клетку за счет повышения уровня внутриклеточного рН и изменения структуры АПФ2 [38]. АЛК активирует АТФ-чувствительные K^+ -каналы (Na^+ , K^+ -АТФазы). Через каналы $2K^+$ транспортируется в клетку, а $3Na^+$ – из клетки [39, 40]. АЛК активирует данные каналы, способствуя увеличению уровня внутриклеточного рН в щелочную сторону. Таким образом, АЛК может повышать защиту клеток макроорганизма от SARS-CoV-2 за счет увеличения уровня внутриклеточного рН.

У пациентов с COVID-19 снижается оксигенация тканей, активируются пути анаэробного гликолиза и фермент лактатдегидрогеназа [27, 41]. Запускается цепь патогенетических реакций, приводящих к снижению рН внутриклеточной среды, накоплению Na и Ca внутри клетки, отеку и апоптозу клеток [41–44]. На фоне уменьшения уровня лактата может снижаться цитотоксический эффект возбудителя COVID-19. АЛК активирует пируватдегидрогеназу, в результате снижается уровень лактата [45].

В исследовании М. Zhong и соавт., посвященное оценке эффективности АЛК, были включены 17 пациентов с COVID-19 тяжелого течения [46]. Больные были рандомизированы на две группы. Девять пациентов получали стандартную терапию и плацебо, восемь – стандартную терапию и АЛК 1200 мг внутривенно в течение семи дней. Через 30 дней наблюдения в группе АЛК выжило почти в три раза больше пациентов, чем в группе плацебо (62,5 и 22% соответственно).

Клинический случай

Пациентка Н. 63 лет обратилась за амбулаторной консультацией в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова по поводу боли в стопах, усиливавшейся в ночное время и нарушавшей сон, онемения и покалывания в стопах, повышенной утомляемости.

Сахарный диабет 2-го типа диагностирован десять лет назад, ощущения онемения и покалывания в стопах впервые появились два года назад. На протяжении пяти лет пациентка получала пероральную сахароснижающую терапию, но периодически нарушала диету, нерегулярно контролировала уровень гликемии. Впоследствии из-за декомпенсации СД была переведена на инсулинотерапию.

Три месяца назад перенесла COVID-19, лечилась амбулаторно. После перенесенного COVID-19 появились боли в стопах – интенсивность 5–6 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), усилились парестезии и ощущение онемения стоп.

Результаты объективного осмотра: предожирение, артериальное давление – 135/80 мм рт. ст., пульс – 70 уд/мин, ритмичный, сухость кожи голени и стоп, ломкость ногтей. Неврологический осмотр: черепные нервы без патологии, парезов нет, сухожильные



рефлексы с рук живые, снижены коленные рефлексы, ахилловы рефлексы отсутствуют, ослабление болевой, температурной и вибрационной чувствительности (до 6 баллов по градуированному камертону) по полиневропатическому типу в ногах (по типу «носков»).

В клинике провели дополнительное обследование. Результаты исследований крови подтвердили декомпенсацию СД: гипергликемия (8,4–9,2 ммоль/л), повышенный уровень HbA1c (8,8% при целевых значениях < 7,5%). Результаты стимуляционной электромиографии указывали на аксональное поражение чувствительных и двигательных волокон нервов нижних конечностей. По данным дуплексного сканирования, исключена патология вен и артерий нижних конечностей. При офтальмологическом исследовании выявлена ретинопатия. Кроме СД обнаружены факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как гиперлипидемия (уровень липопротеинов низкой плотности – 2,6 ммоль/л при целевых значениях < 1,8 ммоль/л), атеросклероз экстракраниальных сосудов, без гемодинамически значимых стенозов (по данным дуплексного сканирования артерий шеи).

На основании данных анамнеза, осмотра и дополнительного исследования установлен клинический диагноз: сахарный диабет 2-го типа. Диабетическая дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия. Диабетическая ретинопатия. Сочетанные заболевания: предожирение, гиперлипидемия, атеросклероз сосудов.

Амбулаторное лечение предусматривало оптимизацию фармакотерапии, диету, направленную на снижение уровня холестерина, глюкозы в крови и массы тела, образовательные беседы, кинезиотерапию (лечебную гимнастику, пешие прогулки). Лечение пациентки осуществлялось под наблюдением невролога, эндокринолога и врача лечебной физкультуры. Оптимизация фармакотерапии заключалась в подборе препарата для лечения ДПН, коррекции инсулинотерапии. Назначена инсулинотерапия – Хумулин НПХ 16 ЕД утром, 14 ЕД на ночь, Ринсулин Р 12 ЕД после завтрака, обеда, ужина. Проводился контроль уровня гликемии в течение дня. В качестве патогенетического препарата для лечения ДПН назначена АЛК (Берлитион) в таблетированной форме 600 мг один раз в день за 30 минут до завтрака. Про-

должительность приема препарата Берлитион составила 12 недель.

Через четыре недели достигнута компенсация СД: уровень гликемии натощак – 5,6 ммоль/л, HbA1c – 7,2%. На фоне патогенетической терапии препаратом Берлитион зафиксировано уменьшение выраженности симптомов невропатии: снизилась интенсивность невропатической боли до 2–3 баллов по ВАШ, сократилась зона чувствительных нарушений. Через 12 недель лечения отмечался регресс болевого синдрома и парестезии в стопах, улучшилось состояние кожи стоп и ногтей. В дальнейшем запланированы исследования в динамике показателей липидного спектра крови, дуплексное сканирование сосудов шеи для решения вопроса о необходимости назначения статинов.

Заключение

Сахарный диабет – фактор риска тяжелого течения и осложнений COVID-19. У пациентов с СД, перенесших COVID-19, повышается риск развития и/или прогрессирования неврологических осложнений, в том числе ДПН.

В условиях пандемии COVID-19 необходима разработка тактики ведения пациентов с СД и ДПН. Фармакологическая коррекция уровня гликемии, диета, терапия сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний – основа ведения пациентов с СД и его осложнениями.

В качестве патогенетической терапии ДПН целесообразно назначение препаратов АЛК. С учетом вынужденной самоизоляции пожилых пациентов с СД приоритетно амбулаторное лечение ДПН с применением таблетированной формы АЛК 600 мг/сут не менее трех месяцев.

Показано, что препараты АЛК могут подавлять окислительный стресс, индуцированный новым коронавирусом, и тем самым оказывать защитное действие на структуры периферической нервной системы.

Патогенетически обоснованно назначение препаратов АЛК пациентам с СД и ДПН, перенесшим COVID-19.

В России для лечения пациентов с ДПН широко используется Берлитион – препарат АЛК, выпускаемый в таблетированной форме и в виде растворов для инфузий. *

Литература

1. *Alonso-Lana S., Marquié M., Ruiz A., Boada M.* Cognitive and neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and effects on elderly individuals with dementia // *Front. Aging Neurosci.* 2020. Vol. 12. ID 88872.
2. World Health Organization (2020). Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Report-190 // www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200928-weekly-epi-update.pdf?sfvrsn=9e354665_6.
3. *Boutoleau-Brettonnière C., Pouclet-Courtemanche H., Gillet A. et al.* The effects of confinement on neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease during the COVID-19 crisis // *J. Alzheimers Dis.* 2020. Vol. 76. № 1. P. 41–47.
4. *Wu Z., McGoogan J.M.* Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention // *JAMA.* 2020. Vol. 323. № 13. P. 1239–1242.



5. Tsai S.T., Lu M.K., San S., Tsai C.H. The neurologic manifestations of coronavirus disease 2019 pandemic: a systemic review // *Front. Neurol.* 2020. Vol. 11. ID 498.
6. Lim S., Bae J.H., Kwon H.S., Nauck M.A. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021. Vol. 17. № 1. P. 11–30.
7. Cariou B., Hadjadj S., Wargny M. et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study // *Diabetologia.* 2020. Vol. 63. № 8. P. 1500–1515.
8. Pitocco D., Viti L., Santoliquido A. et al. Diabetic neuropathy: a risk factor for severe COVID-19? // *Acta Diabetol.* 2021. Vol. 58. № 5. P. 669–670.
9. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.
10. Odriozola A., Ortega L., Martinez L. et al. Widespread sensory neuropathy in diabetic patients hospitalized with severe COVID-19 infection // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021. Vol. 172. ID 108631.
11. Yang H., Sloan G., Ye Y. et al. New perspective in diabetic neuropathy: from the periphery to the brain, a call for early detection, and precision medicine // *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2020. Vol. 10. ID 929.
12. Tesfaye S., Boulton A.J., Dickenson A.H. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 9. P. 2456–2465.
13. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature.* 2001. Vol. 414. № 6865. P. 813–820.
14. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia.* 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
15. Парфенов В.А., Головачева В.А., Фадеев В.В. и др. Оптимизация ведения пациентов с диабетической полиневропатией с помощью междисциплинарного подхода // *Медицинский совет.* 2017. № 1. Спецвыпуск. С. 71–79.
16. Строков И.А., Строков К.И., Афонина Ж.А. Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии // *Лечащий врач.* 2008. № 3. С. 10–16.
17. Мелешкевич Т.А., Лучина Е.И., Лукашова М.Е. Опыт применения препарата Мильгамма в условиях эндокринологического отделения // *РМЖ.* 2010. Т. 18. № 14. С. 907–910.
18. Луцкий И.С., Лютикова Л.В., Луцкий Е.И. Витамины группы В в неврологической практике // *Международный неврологический журнал.* 2008. № 5. С. 89–93.
19. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Солоха О.А. и др. Диабетическая полиневропатия: современный алгоритм ведения пациентов // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019. Т. 11. № 2. С. 100–105.
20. Зиновьева О.Е., Емельянова А.Ю. Алкогольная полиневропатия: клиничко-патогенетические варианты, принципы диагностики и лечения // *Эффективная фармакотерапия.* 2015. № 13. С. 28–36.
21. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. Et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
22. Строков И.А., Фокина А.С., Головачева В.А. Следует ли лечить диабетическую полиневропатию альфа-липоевой кислотой? // *Эффективная фармакотерапия.* 2013. № 32. С. 40–46.
23. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
24. Храмлилин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической периферической полинейропатии // *Сахарный диабет.* 2010. № 2. С. 28–32.
25. Cure E., Cumhur Cure M. Alpha-lipoic acid may protect patients with diabetes against COVID-19 infection // *Med. Hypotheses.* 2020. Vol. 143. ID 110185.
26. Cure E., Cumhur C.M. Comment on ‘Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19’ // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92. № 9. P. 1423–1424.
27. Cure E., Cumhur C.M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may be harmful in patients with diabetes during COVID-19 pandemic // *Diabetes Metab. Syndr.* 2020. Vol. 14. № 4. P. 349–350.
28. Spisakova M., Cizek Z., Melkova Z. Ethacrynic and alpha-lipoic acids inhibit vaccinia virus late gene expression // *Antiviral Res.* 2009. Vol. 81. № 2. P. 156–165.
29. Palau V., Riera M., Soler M.J. ADAM17 inhibition may exert a protective effect on COVID-19 // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020. Vol. 35. № 6. P. 1071–1072.
30. Ansar H., Mazloom Z., Kazemi F., Hejazi N. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients // *Saudi Med. J.* 2011. Vol. 32. № 6. P. 584–588.
31. Farhat D., Léon S., Ghayad S.E. et al. Lipoic acid decreases breast cancer cell proliferation by inhibiting IGF-1R via furin downregulation // *Br. J. Cancer.* 2020. Vol. 122. № 6. P. 885–894.



32. De Queiroz T.M., Xia H., Filipeanu C.M. et al. α -lipoic acid reduces neurogenic hypertension by blunting oxidative stress-mediated increase in ADAM17 // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2015. Vol. 309. № 5. P. H926–H934.
33. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review // J. Med. Virol. 2020. Vol. 92. № 5. P. 479–490.
34. Golbidi S., Badran M., Laher I. Diabetes and alpha lipoic acid // Front. Pharmacol. 2011. Vol. 2. ID 69.
35. Chatre C., Roubille F., Vernhet H. et al. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature // Drug Saf. 2018. Vol. 41. № 10. P. 919–931.
36. Dogar M.U., Shah N.N., Ishtiaq S. et al. Hydroxychloroquine-induced restrictive cardiomyopathy: a case report // Postgrad. Med. J. 2018. Vol. 94. № 1109. P. 185–186.
37. Nakashima R.A., Garlid K.D. Quinine inhibition of Na^+ and K^+ transport provides evidence for two cation/ H^+ exchangers in rat liver mitochondria // J. Biol. Chem. 1982. Vol. 257. № 16. P. 9252–9254.
38. Cure E., Cumhur Cure M., Kucuk A. Comment on 'Smooth or risky revisit of an old malaria drug for COVID-19?' // J. Neuroimmune Pharmacol. 2020. Vol. 15. № 3. P. 345–346.
39. Hsu J.L., Liu F.L., Hsu L.C. et al. Epi-reevesioside F inhibits Na^+/K^+ -ATPase, causing cytosolic acidification, Bak activation and apoptosis in glioblastoma // Oncotarget. 2015. Vol. 6. № 27. P. 24032–24046.
40. Dudek M., Razny K., Bilka-Wilkosz A. et al. Hypotensive effect of alpha-lipoic acid after a single administration in rats // Anatol. J. Cardiol. 2016. Vol. 16. № 5. P. 306–309.
41. Cure E., Cumhur C.M. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis // Diabetes Metab. Syndr. 2020. Vol. 14. № 4. P. 405–406.
42. Cure E., Cumhur C.M. Comment on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and heart failure // Am. J. Cardiol. 2020. Vol. 125. № 10. P. 1602.
43. Kucuk A., Cumhur Cure M., Cure E. Can COVID-19 cause myalgia with a completely different mechanism? A hypothesis // Clin. Rheumatol. 2020. Vol. 39. № 7. P. 2103–2104.
44. James J.H., Wagner K.R., King J.K. et al. Stimulation of both aerobic glycolysis and Na^+/K^+ -ATPase activity in skeletal muscle by epinephrine or amylin // Am. J. Physiol. 1999. Vol. 277. № 1. P. E176–E186.
45. Konrad T., Vicini P., Kusterer K. et al. Alpha-lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. № 2. P. 280–287.
46. Zhong M., Sun A., Xiao T. et al. A randomized, single-blind, group sequential, active-controlled study to evaluate the clinical efficacy and safety of α -lipoic acid for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20066266v1.

Management of Patients with Diabetic Polyneuropathy in the Conditions of the COVID-19 Pandemic

V.A. Golovacheva, PhD, A.A. Golovacheva, V.L. Golubev, PhD, Prof., O.Ye. Zinovyeva, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga Ye. Zinovyeva, zinovyevaolga@yandex.ru

COVID-19 can lead to neurological complications from the central and peripheral nervous system. Type 1 or type 2 diabetes mellitus (DM), cardiovascular diseases, obesity, elderly and senile age, male gender – risk factors for severe course and development of complications of COVID-19. Patients with DM who have had COVID-19 have the increased risk of diabetic polyneuropathy (DPN) development or progression.

In the conditions of the COVID-19 pandemic, elderly patients with DM and DPN are forced to observe self-isolation regime. In this regard, the development of effective outpatient treatment tactics for this category of patients is relevant. Correction of the level of glycemia, diet, therapy of combined cardiovascular diseases – the basis of patients' management with DM and DPN. Alpha-lipoic acid (ALA) preparations are widely used as pathogenetic therapy for DPN. Taking into account the situation with COVID-19 and the priority of outpatient treatment for patients with DM and DPN, the use of the tablet form of ALA is relevant. In Russia, Berlithion, the ALK drug produced in the form of tablets and solutions for infusions, is widely used for the treatment of patients with DPN. The most effective and safe modes of administration of the tablet form of ALA in DPN are discussed, and the results of clinical studies are presented. Provided data that ALA preparations are able to suppress the oxidative stress induced by the new coronavirus, and thus have the protective effect on the structures of the peripheral nervous system. Analyzed the possibility of using ALA for the treatment of DPN in patients who have undergone COVID-19, and the clinical example of patient management is given.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, treatment, alpha-lipoic acid, COVID-19