

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**УМИРОВА СУРАЙЁ МАМУРЖОНОВНА**

**ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ  
ПОСЛЕ COVID – 19**

**(Монография)**

**Самарканд – 2024**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**«УТВЕРЖДАЮ»**  
**Председатель научно –  
технического совета**  
**Министерство здравоохранения**  
**\_\_\_\_\_ Ш.К. Атаджанов**  
**« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.**

**УМИРОВА СУРАЙЁ МАМУРЖОНОВНА**

**ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ  
ПОСЛЕ COVID – 19**

**(Монография)**

**Самарканд – 2024**

**Составитель:**

С.М. Умирова PhD, ассистент кафедры медицинской реабилитации, спортивной медицины и народной медицины Самаркандского государственного медицинского университета

**Рецензенты:**

Мавлянова З.Ф. заведующая кафедрой медицинской реабилитации, спортивной медицины и народной медицины Самаркандского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент

Хайдарова Д.К. профессор кафедры неврологии и медицинской психологии Ташкентской медицинской академии, д.м.н.

*В монографии освещены результаты по изучению особенностей диабетической полинейропатии после коронавируса. Одним из наиболее частых осложнений сахарного диабета являются нейропатии, среди которых очень часто встречаются диабетические полинейропатии. У пациентов перенесших COVID-19, наблюдаются некоторая степень энцефалопатии, признаки поражения периферической нервной системы. У больных сахарным диабетом 2 типа, перенесших коронавирус, разработан детальный анализ признаков раннего выявления диабетических полинейропатий, а также с учетом клинических форм и тяжести диабетических полинейропатий и дифференцированный подход к мероприятиям.*

*монография ориентирована на медицинский персонал, неврологов, нейропсихологов и эндокринологов, реабилитологов, а также докторантов, ординаторов и студентов медицинских ВУЗов.*

Монография рассмотрена на Ученом Совете Самаркандского государственного медицинского университета

Протокол № \_\_\_\_ « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 года

**Ученый секретарь PhD, доцент**

**Очилов У.У.**

<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b>	<b>Стр</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИИ.....</b>	6
<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	7
<b>ГЛАВА I. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДИАБЕТИЧЕСКИМИ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯМИ.....</b>	8
§1.1. Общая характеристика диабетических полинейропатий: эпидемиология, механизм развития и клинические проявления.....	9
§1.2. COVID-19 и диабетическая полинейропатия: механизм действия и клиническое течение.....	20
<b>ГЛАВА II. ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ПРАКТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	25
§2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	25
§2.2. Методы исследования.....	26
2.2.1. Методы обследования: клинико-неврологические, лабораторные, ИФА и нейрофизиологические.....	26
2.2.2. Оценка показателей качества жизни.....	32
<b>Глава III. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКИХ ПОЛИНЕЙРОПАТИЙ У БОЛЬНЫХ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 И ПРИНЦИПЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ.....</b>	34
§3.1. Половые особенности диабетических полинейропатий.....	35
§3.2. Нейрофизиологические особенности диабетических полинейропатий.....	36

§3.3. Половые особенности диабетических полиневропатий у больных перенесших и не переносивших COVID-19.....	37
<b>ГЛАВА IV. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКИХ ПОЛИНЕЙРОПАТИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕНЕСШИХ И НЕ ПЕРЕНОСИВШИХ COVID-19.....</b>	<b>40</b>
§4.1. Анализ лабораторных показателей у пациентов перенесших и непереносивших COVID-19.....	42
§4.2. ЭНМГ-анализ диабетических полинейропатий у пациентов перенесших и непереносивших COVID-19.....	45
§4.3. Результаты оценки динамики диабетической полинейропатии у пациентов перенесших COVID-19.....	48
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>51</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>58</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>59</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>60</b>

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДПН	–	диабетическая полинейропатия
ДСПН	–	дистальная симметрическая сенсомоторная полинейропатия
ИФА	–	иммуноферментный анализ
ЛПОНП	–	липопротеиды очень низкой плотности
РК	–	рецепторы комплемента
СД	–	сахарный диабет
ЦНС	–	центральная нервная система
МАК	–	мембрана атакующий комплекс
ПНС	–	периферическая нервная система
С	–	компонент компонента
ЭНМГ	–	электронейромиография
DCCT	–	Diabetes Control and Complications Trial
HbA	–	Гемоглобин
HbA <sub>1c</sub>	–	Гликированный гемоглобин
IgA	–	иммуноглобулин А
IgE	–	иммуноглобулин Е
IgM	–	иммуноглобулин М
NSS	–	Neuropathy Symptom Score
TCNS	–	Toronto Clinical Neuropathy Score
TSS	–	Total Symptom Score

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекция COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) является одной из наиболее актуальных проблем в мире. Пандемия коронавируса продолжает вызывать ряд социально-экономических и медицинских проблем в глобальном масштабе. COVID-19 имеет самый высокий уровень ущерба здоровью населения среди респираторных инфекционных заболеваний. Скорость повреждения центральной нервной системы (ЦНС), связанного с COVID-19, растет. Кроме того, во многих публикациях авторы констатируют, что «...инфицирование COVID-19 связано с ростом заболеваемости заболеваниями периферической нервной системы (ПАТ)...». Одним из наиболее частых осложнений сахарного диабета являются нейропатии, среди которых очень часто встречаются диабетические полинейропатии. У пациентов перенесших COVID-19, наблюдаются некоторая степень энцефалопатии, признаки поражения периферической нервной системы. Учитывая большое количество людей, инфицированных SARS-COV-2, в ближайшем будущем необходимо учитывать аутоиммунные изменения нервной системы, а также относительное увеличение компонентов комплемента. Поэтому понимание механизмов развития осложнений, степени их связи с COVID-19, разработка схем лечения и последующей реабилитации является одной из актуальных задач клинической медицины.

# **ГЛАВА I. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЙ**

В настоящее время во всем мире резко увеличивается число больных сахарным диабетом 2 типа. По оценкам Международной диабетической федерации, 425 миллионов человек во всем мире страдают диабетом, что делает его крупнейшей глобальной эпидемией 21 века. 115 миллионов человек в Китае, 73 миллиона в Индии и 30 миллионов в США больны диабетом [Boyle, J. P., Thompson, T. J., Gregg, E. W., Barker, et al., 2010]. В Узбекистане в 2015 году было зарегистрировано 170 тысяч больных сахарным диабетом 2 типа, а на сегодняшний день на учете и наблюдении находятся более 230 тысяч больных. Мы видим, что число людей с диабетом за последние 5 лет увеличилось почти на 60 тысяч. Согласно анализу, к 2030 году эта цифра может превысить 550 миллионов [Wu Z., Mc Googan J.M., 2019].

Сахарный диабет (СД) – заболевание эндокринной системы, связанное с нарушением всасывания глюкозы и повышением уровня глюкозы в крови (гипергликемией) вследствие отсутствия или полного отсутствия в организме инсулина (гормон вырабатываемого поджелудочной железой). Выделяют I и II типы заболевания. При диабете I типа инсулин вообще не вырабатывается или клетки организма плохо на него реагируют, и это называется инсулинозависимым диабетом. При этом у больных появляются такие симптомы, как сильное чувство жажды, учащение мочеиспускания, повышение аппетита, постоянная слабость и головокружение. Диабет второго типа развивается медленно, поскольку инсулин вырабатывается, но недостаточно для удовлетворения потребностей организма. При этом типе вначале нет явных симптомов, и его можно обнаружить только при лабораторных исследованиях крови или мочи. При этом частые инфекции мочевыводящих путей и лишний вес также являются предупредительными факторами заболевания. СД — хроническое заболевание, часто находящееся в

прогрессирующем состоянии, и считается опасным из-за вызываемых им осложнений. К острым осложнениям заболевания относятся впадение в коматозное состояние вследствие отравления продуктами распада организма, такими как кетоновые тела и молочная кислота; а у больных, принимающих инсулин и сахароснижающие препараты, включается развитие гипогликемии, то есть резкое снижение количества сахара в крови и падение артериального давления. Поздние осложнения развиваются медленно и появляются через 10-20 лет после начала заболевания. Поражаются важные внутренние органы (печень, сердце, почки, мозг), нервная система и органы зрения. Диабетическая полинейропатия (ДПН) является вторым по частоте осложнением КТ. ДПН — хроническое осложнение КД, включающее комплекс клинических и субклинических синдромов. При этом периферические и вегетативные нервные волокна повреждаются диффузно или очагово [Калашников А.И., Чобитько В.Г., Максимова О.В., 2012]. Поражение нервных волокон в ряде случаев возникает еще до развития других осложнений КТ, и это может быть первым клиническим признаком нарушения углеводного обмена. Патологические изменения в нервах развиваются на стадии нарушения толерантности к глюкозе, повреждение безмиелинизированных нервных волокон происходит значительно раньше, чем миелинизированных, и это приводит к увеличению инвалидности и даже смерти [Маслова О.В., Сунцов Ю.И., 2011].

### **§1.1. Общая характеристика диабетических полинейропатий: эпидемиология, механизм развития и их клинические проявления.**

Диабетическая полинейропатия (ДПН) — распространенное нейродегенеративное заболевание нейронов и их придатки в центральной и периферической нервной системе, при котором в первую очередь дегенерируют сенсорные аксоны, вегетативные аксоны и, в меньшей степени, моторные аксоны. Вопрос о том, как именно КТ повреждают сенсорные нейроны, остается спорным. Прогрессирующая диабетическая нейропатия повреждает периферическую часть аксонов и вызывает их «отмирание» при

относительном сохранении перикарий (тел клеток). Паттерн невропатии «носков и перчаток» отражает повреждение самых длинных сенсорных аксонов, например, дистальные эпидермальные аксоны повреждаются раньше, чем проксимальные эпидермальные аксоны конечностей, и поэтому диабетическая невропатия также считается невропатией, зависящей от длины. [Калинин А.П., Котов С.В., 2009, Левин О.С., 2016].

Гистологическое исследование биоптатов тканей выявляет поражения во всех отделах периферической нервной системы: уменьшение количества аксонов в ядрах периферических нервов (с дефектами дистальных нейронов), уменьшение числа клеток в узлах спинномозговых нервов и передних ветвей, появление очагов сегментарной демиелинизации, дегенеративные изменения клеток вегетативных нервов и симпатических ганглиев и др. Обычно процесс дегенерации происходит не только в миелине, но и в осевом цилиндре, распространяясь от дистальной части к проксимальной. Следует отметить, что аксональная дегенерация вызывает мышечную атрофию и денервационные изменения, в отличие от чистой демиелинизации, такой как валлеровая дегенерация. Пролиферация и гипертрофия эндотелиальных клеток в сосудах и соединительнотканых нервных стволах, истончение и удвоение базальной мембраны капилляров, увеличение количества пустых капилляров (их количество зависит от тяжести ДПН), снижение эндоневральной плотности капилляры сопровождаются многочисленными скоплениями кровяных элементов, а межпучковые пространства заполняются коллагеном и происходит их увеличение. По данным DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) исследований, существуют следующие факторы риска развития ДПН: декомпенсация углеводного обмена, тип сахарного диабета, длительность заболевания, возраст и пол больных, величина гипергликемии в крови. В развитии поздних осложнений СД также связаны метаболически-дислипидемия, высокий индекс массы тела, содержание гликированного гемоглобина, а также присоединение к патологическому процессу

гиперпродукции митохондриального супероксида совместно с сосудистыми механизмами [Strokov I.A., Fokina A.S., Strokov K.I., et al., 2014].

Хотя диабетическая полинейропатия не считается демиелинизирующей нейропатией, шванновские клетки становятся мишенью в результате хронической гипергликемии. Поэтому у больных с тяжелыми формами диабетической нейропатии наблюдаются признаки демиелинизации [Martianez T., Lamarca A., Casals N., et al., 2013]. Учитывая сильные взаимодействия между аксонами и шванновскими клетками, гипермолярное повреждение шванновских клеток может привести к нескольким изменениям в аксоне. Например, шванновские клетки играют важную роль в регуляции цитоскелетных свойств аксонов, включая локализацию белков в узлах Ранве и скорость транспорта в аксонах [Pan, S. & Chan, J. R., 2017]. Дегенерация системы цитоскелета вследствие кровообращения и обмена веществ между шванновскими клетками и аксонами, в результате истончения и склероза эпинеурия в дистальных аксонах, нарушения внутриаксонной трансляции мРНК рибосом из шванновских клеток в аксоны, а также липофусциноза тел нейронов наблюдаются периваскулярные и перицеллюлярные отеки. Все эти изменения в конечном итоге приводят к демиелинизации [Feldman, E. L., Nave, K. A., Jensen, T. S., et al., 2017].

### **1.1.1. Эпидемиология диабетических полинейропатий**

История изучения ДПН восходит к 1846 году, когда его впервые описал Шарль-Якоб Маршал де Кальви [Сидоров П.И., Совершаева Е.П., 2015]. По данным эпидемиологических исследований, встречаемость ДПН варьирует в разных странах, что связано с особенностями ее диагностики, и этот показатель составляет от 30% до 90%. Диабетическая полинейропатия является экономическим бременем для каждой страны и оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов из-за боли, потери движений и чувствительности. По результатам многих исследований, у каждого второго пациента с СД наблюдаются симптомы ДПН [Недосугова

Л.В., 2014; Садырин, А.В., 2016]. В 2,8-11,2% случаев поражение периферической нервной системы определяется при недостаточной оценке клинической симптоматики заболевания врачами первичного звена у больных с преддиабетом и после сахарного диабета [Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., et al., 2014]. По мнению авторов, при СД 1 типа клинические симптомы ДПН начинают проявляться через 5 лет после постановки диагноза, тогда как при СД 2 типа выявляются в 8-30% случаев при обследовании заболевания [Vonck K, Garrez I, De Herdt V, et al., 2020]. Диагностика ДПН на ранних стадиях важна, поскольку при дистальных полиневропатиях клинические симптомы заболевания различны в зависимости от поверхностного и глубокого поражения нервных волокон. При ранней диагностике ДПН важно, чтобы и врач, и больной обратили внимание на начальные симптомы заболевания, поскольку больной не всегда жалуется. В это время врач-специалист должен провести детальный осмотр обследуемого, основными симптомами ДПН являются жалобы на «движение» и «ощущение», что означает поражение периферических нервов. При обследовании необходимо исключить сопутствующие заболевания у больного, поскольку анамнестические данные больного позволяют определить характер и скорость развития ДПН [Çakıcı, T.M. Fakkal, J.W., et al., 2016].

### **1.1.2. Современные интерпретации механизма развития диабетических полинейропатий**

Механизм развития ДПН зависит от различных факторов. Согласно полученным данным, развитие ДПН зависит от компенсации углеводного обмена, длительности СД и типа диабета. Ряд исследователей утверждают, что развитие ДПН зависит не от типа СД, а от длительности и эффективности лечения [Juster-Switlyk K., Smith A.G., 2016]. Калашников А.И. и др. (2012) выделили четыре основных фактора риска развития ДПН, а именно: Длительность КТ, декомпенсация углеводного обмена, артериальная гипертензия и диабетические микроангиопатии ног.

Существует множество относительных теорий, объясняющих механизм развития ДПН, но на сегодняшний день актуальны четыре основные теории: теория метаболических, сосудистых, генетических и иммунных нарушений. Однако патогенетическим фактором развития ДПН является гипергликемия [Karin M., 2007]. Согласно метаболической теории, в результате увеличения количества сахара в крови в организме происходит процесс «окислительного стресса». Из-за гипергликемии внутри клетки накапливается глюкоза, вызывая избыточное накопление сорбита и фруктозы. В результате повышается внутриклеточное осмотическое давление и происходит набухание нейронов. «Окислительный стресс» возникает вследствие накопления многих конечных продуктов гликолиза и токсичных метаболитов, увеличивается образование свободных радикалов. Кроме того, снижается количество миоинозита, что также влияет на повреждение нейронов. «Окислительный стресс» является основной причиной развития поздних осложнений КД, в том числе генерализованного поражения периферических нервов. За счет ДПН снижается фактор роста нервов и регенерирующие свойства аксонов, что приводит к усилению дегенерации аксонов и сегментарной демиелинизации [Kaida K, Kusunoki S., 2010].



Таким образом, метаболическая теория развития ДПН состоит из четырех процессов: неферментативного гликолиза белков; накопление полисахаридов, протеогликанов и гликопротеинов в клетках и межклеточном веществе наряду с ферментативным гликолизом; повышение внутриклеточного осмотического давления за счет накопления сорбита и фруктозы; развитие «окислительного стресса» из-за свободных радикалов.

Сосудистая теория также является одной из ведущих теорий развития ДПН. В результате гипергликемии гликолиз эндотелиальных клеток приводит к васкулиту и в результате развиваются микроангиопатии. При диабетических микроангиопатиях повреждаются микроциркуляторные сосуды, преимущественно артериолы и капилляры. Диабетический микроваскулит бывает экссудативным (ранним), пролиферативным (поздним) и смешанным в зависимости от того, какая фаза воспалительной реакции преобладает. Поздний микроваскулит характеризуется наличием лимфо-макрофагальной инфильтрации в стенке кровеносных сосудов и периваскулярном пространстве. При диабетических микроангиопатиях выделяют несколько стадий поражения микроциркуляторного русла сосудов: пролиферацию и десквамацию эндотелия, плазменную абсорбцию стенки сосуда, гиалиноз и склероз мелких артерий и артериол вследствие ее утолщения за счет накопления гиалиновой массы. в базальной мембране. Гиалин, образующийся в КТ, называется липогиалином, поскольку он содержит большое количество липидов. При развитии микроангиопатий повреждается *vasa Neronum*, в результате чего нарушается эндоневральное кровообращение и формируется перикапиллярный отек. Эндоневральная гипоксия, метаболические изменения и нарушение продукции факторов релаксации сосудов (оксида азота) приводят к ишемии нервов и дегенеративным изменениям периферических нервов [Melton U., Duck P.J., Thomas P.K., 2009].

Механизм развития острых и асимметричных транзиторных диабетических моно- и полинейропатий основан на теории иммунных

нарушений. По некоторым данным, взаимодействие фактора роста нервов с антиинсулиновыми антителами приводит к атрофии и ишемии нервных волокон [Needham E, Newcombe V, Michell A, et al., 2020].

Отсутствие активности антиоксидантных ферментов при болезни КТ связано с генетическими факторами. Это подтверждается изучением полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы организма - каталазы (при диабетических ретинопатиях) и супероксиддисмутазы (при ДПН) [28,138,141].



Главной причиной развития диабетической нейропатии являются различные нарушения метаболизма, что вызывает у пациента отек нервной ткани, нарушения процессов обмена в нервных волокнах. Также на фоне патологического процесса наблюдаются расстройство проведения нервных импульсов, повышение окислительного стресса, выработка аутоиммунных комплексов. Все названные аномалии провоцируют гибель нервных волокон. Выделяют факторы, повышающие вероятность возникновения серьезного поражения:

- возрастные особенности пациента;
- продолжительность сахарного диабета;
- вредные привычки;

- гипергликемия;
- повышенный уровень холестерина;
- артериальная гипертензия в анамнезе;
- избыточный вес.

Основные стадии патологического состояния:

- субклиническая, которая протекает без выраженной симптоматики;
- клиническая, сопровождающаяся легкими или незначительными признаками. Проявления зависят от формы расстройства;
- фаза поздних осложнений, когда у пациента развиваются диабетическая стопа, нейропатическая деформация стоп, трофические язвы.

К формам диабетической нейропатии клинической стадии относят:

- хроническую болевую, при которой симптоматика дает о себе знать ближе к вечерним часам. Человек испытывает острый болевой синдром, покалывание, жжение, уменьшение чувствительности и сухожильных рефлексов;
- острую болевую, определяющую наличие болевых ощущений;
- безболевою разновидность, протекающую с уменьшением или отсутствием чувствительности и рефлексов.

### **1.1.3. Особенности клинического течения диабетических полинейропатий**

С целью выявления развития полинейропатий у больных СД 2 типа и своевременной оценки клинической симптоматики необходимо обращать особое внимание на анамнестические данные больных. Ведь под «маской» ДПН могут скрываться и полиневропатии совершенно иного характера развития. Клинические особенности ДПН проявляются у больных сенсорными и двигательными нарушениями, а также изменениями рефлексов. На ранних стадиях ДПН двигательные нарушения наблюдаются редко. Изменение рефлексов в ногах, особенно снижение или отсутствие ахиллова рефлекса, является ранним признаком, характерным для ДПН, и

является основным показателем наличия осложнений [Алиферова В.М., Цыренжапова Р.Б., Столярова В.А., 2011].

Сенсорные расстройства связаны с повреждением крупных и мелких нервных волокон, при этом при повреждении крупных волокон снижается вибрационная и проприоцептивная чувствительность. Поражение тонких волокон характеризуется нарушением болевой и температурной чувствительности. Следует отметить, что повреждение тонких волокон всегда начинается раньше, чем толстых. Чаще всего нарушение температурной чувствительности возникает отдельно, без нарушения вибрационной чувствительности. Однако нарушение вибрационной чувствительности никогда не происходит без снижения температурной чувствительности [Камчатнов П.Р., Кабанов А.А., и др., 2017].

В связи с тем, что при ДПН встречаются одновременно несколько синдромов, возникают трудности в их классификации. Ряд авторов [Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г., 2009] классифицируют ДПН по вовлечению в процесс повреждения спинномозговых нервов (периферические полинейропатии) и вегетативной нервной системы (вегетативные полинейропатии). Некоторые авторы Голова К.А., 2016] проводят классификацию по синдромам и разделяют их на:

1. Синдром периферической (двусторонней) полиневропатии: с поражением чувствительных нервных волокон; при повреждении двигательных нервных волокон; при сочетанном поражении чувствительных, двигательных и вегетативных нервов.

2. Синдром проксимальной (симметричной или асимметричной) полиневропатии двигательных нервов: с поражением головного мозга или черепных и периферических нервов.

3. Синдром полирадикуло- и плексопатии

4. Синдром вегетативной (вегетативной) полиневропатии

Преимущество этой классификации в том, что при наличии современных методов обследования можно обнаружить изменения в нервной

системе еще раньше, до появления жалоб и клинических симптомов у больных.

По классификации, разработанной **P.J. Dycko** и другими соавторами (1999, 2003), ДПН подразделяются на этапы в зависимости от их стадий:

- отсутствие объективных признаков, характерных для ДПН
- без симптомов
- никаких признаков или симптомов ДПН нет, но отклонения от нормы при неврологических тестах (проводимость нервных волокон, количественные сенсорные тесты, тесты вегетативных нервов)
- никаких признаков или симптомов ДПН, но отклонения от нормы при неврологических тестах и клинико-неврологическом обследовании
- симптоматическая невропатия
- наличие признаков и симптомов ДПН и положительных неврологических тестов
- затруднение сгибание-разгибание в пяточном суставе
- тяжелая инвалидность [Маслова О.В., Сунцов Ю.И., 2011; Матмуродов Р.Ж., Умирова С.М., 2021].

Виды синдромов диабетической нейропатии:

- синдром генерализованной симметричной полинейропатии, характеризующийся поражением чувствительных, двигательных нервов или их одновременная комбинация. Может развиваться гипергликемическая нейропатия;
- синдром вегетативной диабетической нейропатии, сопровождающийся кардиоваскулярным, гастроинтестинальным, урогенитальным, респираторным или судомоторным поражениями;
  - синдром фокальной или мультифокальной диабетической нейропатии, проявляющийся краниальной или тоннельной патологиями. Синдром включает амиотрофию, плексопатию, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию.

Наиболее распространенной формой ДПН является хроническая дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия (ДСПН), на долю которой приходится 75% всех ДПН [Comi G. et al., 2019]. Боль и дизестезия (неприятное ощущение покалывания в руках и ногах) являются наиболее распространенными ранними симптомами. Нейропатическая боль является первым симптомом у 25% пациентов с ДСПН, что побуждает их обратиться за медицинской помощью. Боль характеризуется жгучими, режущими, колющими, колющими и стреляющими симптомами (поражение электрическим током), сопровождающимися парестезиями, причем эти симптомы обычно усиливаются ночью. Нейропатическая боль может сопровождаться гипералгезией (повышенной чувствительностью к болевым факторам), аллодинией (усиление боли при ношении одежды и лежании в постели).

Эти боли приводят к нарушению повседневной жизнедеятельности, нестабильности психических эмоций, снижению качества жизни и увеличению экономической производительности. На поздней стадии заболевания вследствие поражения крупных нервных волокон наблюдается онемение рук и ног, отсутствие ощущения боли при уколе иглой, потеря защитной чувствительности. Потеря защитной чувствительности не только указывает на наличие ДСПН, но также считается фактором риска развития язв диабетической стопы. У некоторых пациентов судороги в ногах возникают очень рано, и у этих пациентов в первую очередь поражаются крупные волокна. Больным кажется, что они «носят толстые носки» или «ходят по вате» [Leonhard S.E., 2019; Nevo Y, Ben-Zeev B, Tabib A, et al., 2013].

Для оценки симптомов заболевания широко используются общая шкала симптомов (Total Symptom Score, TSS), шкала клинической нейропатии Торонто (Toronto Clinical Neuropathy Score, TCNS) или шкала симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS).

Такие симптомы, как боль, жжение, покалывание и покалывание, оцениваются по шкале TSS. Эти веса просты в использовании и занимают всего несколько минут [Gumy, L. F., Vamptson, E. T. & Tolkovsky, A. M., 2018].

Среди нейрофизиологических методов в диагностике ДПН широко используется ЭНМГ. С помощью этого исследования выявляют признаки повреждения аксонов (снижение амплитуды М-ответа) и признаки демиелинизации (снижение скорости нервной проводимости, увеличение дистальной латентности, изменения волны F). Стоит отметить, что на ранних стадиях ДПН скорость передачи импульса по двигательным и чувствительным нервным волокнам может снижаться, однако в дальнейшем она длительное время остается стабильной, а симптомы аксонопатии продолжают нарастать [Hedding-Eckerich., 2011]. Симптомы нейропатии выявляются почти у 100% пациентов с ЭНМ, только у 25% нейропатий диагностируют на основании только симптомов [Ibrahim A., Jude E., Langton K. et al., 2017].

## **§1.2. COVID-19 и диабетическая полинейропатия: механизм действия и клиническое течение**

Как известно, каждое заболевание имеет свою историю развития, клинические признаки, течение и последствия. Сегодня новый зоонозный бетакоронавирус SARS-Cov-2, ставший причиной реальной гибели людей от атипичной пневмонии во многих странах мира, не только вызывает нарушения газообмена в альвеолах легких и усиление одышки, но и также произошли структурные повреждения ряда органов и систем, поддерживающих жизнедеятельность больного, в том числе повреждения головного и спинного мозга, вызвавшие смерть больных [Jin M, Tong Q., 2020; Keller E, Brandi G, Winklhofer S., 2020].

Пандемия COVID-19 — это тяжелое заболевание с тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом, вызванное коронавирусом SARS-Cov-2 [Coronavirus disease 2019., 2020]. Заболевание, о котором впервые было зарегистрировано в декабре 2019 года в Ухане, Китай, 11 марта 2020

года было объявлено Всемирной организацией здравоохранения пандемией [Vaira LA, Salzano G, Fois AG, 2020; Vonck K, Garrez I, De Herdt V, et al., 2020]. К 9 марта 2021 года вирусом заразились более 117 миллионов человек, проживающих в более чем 192 странах и территориях; От болезни умерло более 2 600 000 человек, выздоровели более 66,3 млн человек [Patel K, Horak N, Tiryaki E., 2021]. Пандемия вызвала ряд социально-экономических проблем во всем мире, что привело к переносу или отмене спортивных и культурных мероприятий, а также к опасениям по поводу возможной нехватки лекарств, электроники и продуктов питания [He F, Deng Y, Li W., 2020; The New York Times. 29 February 2020].

За два миллиона лет эволюции иммунная система человека научилась бороться с большинством известных инфекций. Но внезапно появившийся новый коронавирус застал иммунную систему человека врасплох — так что бороться с ним очень сложно, а вот подхватить вирус очень легко. Корonavирусы сравнивают с замаскированными мошенниками. Потому что кончик каждого его шипа притворяется молекулой полезного вещества, и «летающие» к нему клеточные рецепторы притягиваются к нему, в результате вирус распространяется по шипам в клетку. Вот как работает инфекция. Вирус, попадая в клетку, берет над ней контроль и начинает производить бесконечные копии самого себя вместо привычных для клетки белков. Это запускает цепную реакцию и в конечном итоге клетка умирает [Dalakas MC., 2020; Divani AA, Andalib S, Biller J, 2020].

Coronaviridae – является распространенным раздражителем дыхательной системы. За последние десятилетия произошли две важные вспышки коронавирусной инфекции, а именно вспышка коронавируса тяжелого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). С декабря 2019 года увеличилось число людей, инфицированных тяжелым острым респираторным синдромом - Covid 2019 (COVID-19), вызванным коронавирусом 2 (SARS-CoV-2). Вирус имеет 79,5% и 50% гомологию

последовательностей генов с SARS-CoV и MERS-CoV соответственно. Во время нынешней пандемии медицина сталкивается с огромными проблемами. COVID-19 стал самым тяжелым бременем для общественного здравоохранения среди инфекционных респираторных заболеваний. Скорость поражения центральной нервной системы (ЦНС), связанная с COVID-19 растет [Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, et al., 2020]. Кроме того, во многих литературных источниках отмечается рост заболеваний периферической нервной системы (ПНС) под влиянием COVID-19. Учитывая это, мы обсуждаем влияние COVID-19 на диабетическую полинейропатию.

Почему диабетическая нейропатия (ДПН) у пациента должна рассматриваться как дополнительный фактор риска более тяжелого течения коронавирусной инфекции? Да потому, что вирус SARS-CoV-2 обладает нейротропными свойствами. Этот тревожный факт был установлен еще в самом начале пандемии. В одной из первых публикаций по спектру клинических проявлений коронавирусной инфекции упоминалось, что 2,3 % пациентов, госпитализированных с подтвержденным COVID-19, предъявляли жалобы, соответствующие нейропатическому болевому синдрому. Коронавирус способен поражать периферические нейроны, проникая внутрь клетки через синаптические терминалы и затем распространяясь по нервному волокну с помощью ретроградного аксонального транспорта. С этой способностью SARS-CoV-2 связывают такие проявления инфекции, как искажение и (или) извращение восприятия запахов (дизосмия и/или паросмия), потеря обоняния (аносмия), расстройство или утрата вкусовой чувствительности (дисгевзия или агевзия) и нейропатический болевой синдром.

Анализ большого количества информации о коронавирусной инфекции (COVID-19) в базах данных PubMed, Scopus и Google Scholar показал, что патологический процесс протекает в паренхиме головного мозга и кровеносных сосудах, а также в мозговых оболочках. Поражаются

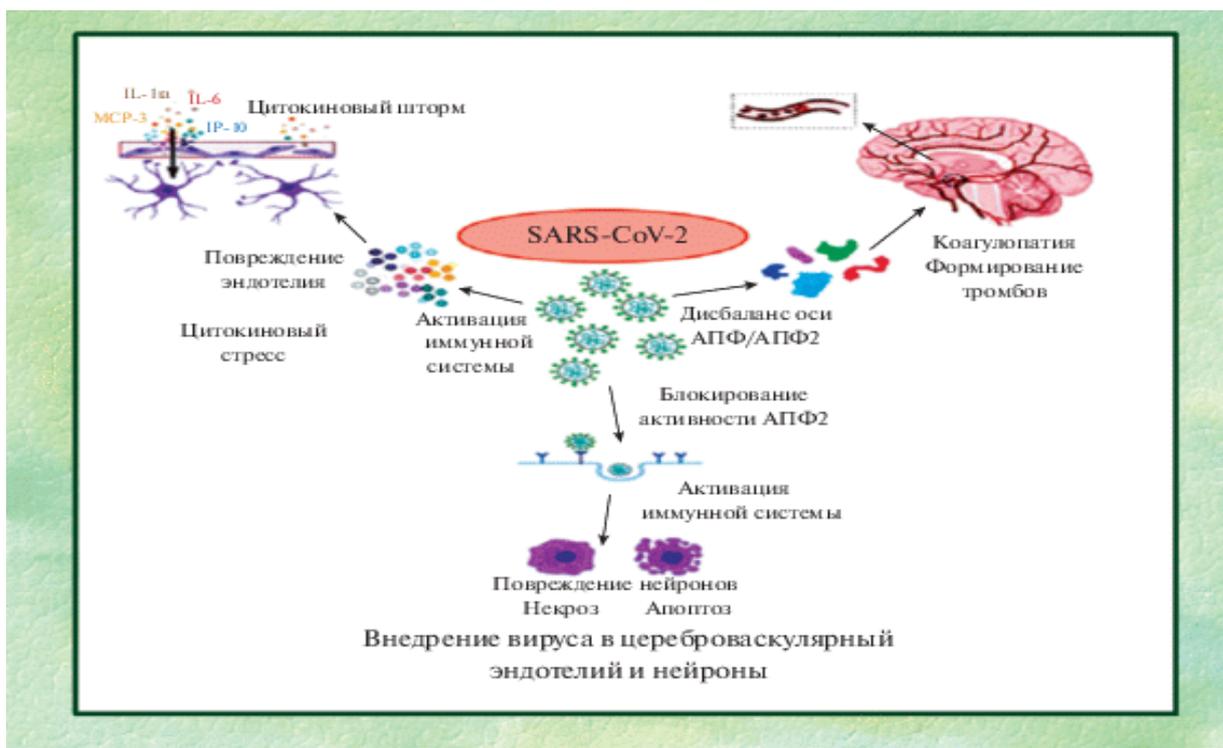
краниальные и периферические нервные волокна, скелетные мышцы, что проявляется в виде моно- и полиневропатий, миалгий, рабдомиолиза [Espindola OM, Brandao CO, Gomes YCP., et al., 2021; Filatov A., Sharma P., Hindi F., et al., 2020].

### **1.2.1. Влияние коронавирусной инфекции на периферическую нервную систему.**

Среди поражений ПАТ у больных коронавирусной инфекцией особое место занимают ДПН. Примерно у 50% больных сахарным диабетом 2 типа наблюдаются периферические и вегетативные нейропатии [Н.М. Khalimova., Z.Yu. Khalimova., A.A. Khodjimetov., et al., 2022]. Считается, что гипергликемия, хроническое воспаление и нарушения микроциркуляции при СД связаны с увеличением АПФ2 (ангиотензинпревращающего фермента типа 2) в легких, поскольку SARS-Cov-2 сначала необходимо связаться со своим рецептором, чтобы проникнуть в мишень клеток в организме, и было обнаружено, что таким рецептором является АПФ2. Вирус, связанный с рецептором, проникает в клетки-мишени и размножается, что приводит к активации компонентов иммунной системы и усилению воспалительной реакции. Хроническая гипергликемия служит источником энергии для иммунологических реакций [Huang C, Wang Y, Li X, et al., 2020; Lutterotti A, Stippich C, Globas C., et al., 2020].

По всей вероятности, взаимосвязь COVID-19 и ДПН носит реципрокный характер. Дело в том, что нервная система регулирует врожденный и адаптивный иммунитет с помощью механизма, называемого воспалительным рефлексом (ВР). При развитии реакций локального или системного воспаления вегетативная нервная система модулирует иммунный ответ путем отрицательной обратной связи. Гуморальные или нейронные сигналы могут активировать сенсорную афферентную дугу рефлекса. Медиаторы воспаления способны с кровотоком и ликвором достигать центральной нервной системы (ЦНС), а с учетом нарушения целостности гематоэнцефалического барьера

при воспалении это становится еще более вероятно. В ответ система иннервации иммунных органов восходящими волокнами блуждающего нерва посылает афферентные сигналы, включающие ВР. В результате его срабатывания в ретикулоэндотелиальной системе высвобождается ацетилхолин, что приводит к уменьшению выработки макрофагами провоспалительных цитокинов. Так ДПН может играть ключевую роль в снижении способности ЦНС регулировать иммунный ответ, что проявляется чрезмерной реакцией на воспалительные стимулы.



Диагностические критерии развития полинейропатий указывают на то, что влияние COVID-19 на периферическую нервную систему может возникнуть еще до развития пневмонии [Khalimova Kh.M., Umirova S.M., Matmurodov R.J., 2022]. Повреждение ПНС объясняется нарушением регуляции иммунной системы в ответ на SARS-Cov-2. При обследовании у пациентов с COVID-19 выявлены системное гипервоспаление, синдром активации макрофагов и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. Морфологически заболевание характеризуется инфильтрацией клеток ПАТ лимфоцитами и макрофагами и разрушением миелиновой оболочки. Из-за эрозии миелиновой оболочки развиваются сенсомоторные нейропатии. Этот

иммунный механизм возникает после стихания острого периода инфекции. [Robinson CP, Busl KM.,2020; Sellner J, Taba P, Öztürk S, Helbok R., 2020]. По механизму молекулярной мимикрии эпитопы некоторых компонентов периферических нервов остаются общими с инфицированным вирусом, что стимулирует аутореактивные Т- или В-лимфоциты [Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., 2020; Копишинская С. В., Жаринова Н. О., Величко И. А. и др., 2020; Chen D, Zhou H, Yang Y, 2020].

## ГЛАВА II. ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И ПРИКЛАДНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### §2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

Для проведения исследовательской работы были обследовано 110 больных, из них 96 пациентов с диабетической полинейропатией и 14 пациентов без диабетической полинейропатии с сахарным диабетом 2 типа, находившиеся на стационарном лечении в отделении нейроэндокринологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра. Из обследованных пациентов 35 мужчин (36,5%) и 61 (63,5%) женщин. Мы разделили собранных пациентов на 2 группы. Первую группу составили 50 пациентов (22 мужчины и 28 женщин) с диабетической полинейропатией с СД 2 типа, перенесших COVID-19, вторую группу - 46 пациентов с диабетической полинейропатией с СД 2 типа, не перенесших COVID-19 (13 мужчин и 33 женщины). Для изучения количества больных было отобрано 14 пациентов (8 мужчин и 6 женщин) с сахарным диабетом 2 типа, но без диабетической полинейропатии, не страдавших острыми инфекционными или другими тяжелыми заболеваниями по крайней мере за один месяц до начала исследования. были протестированы компонент комплемента C3 в контрольной группе и их плазма крови. У пациентов основной и контрольной групп рассчитывали общий средний возраст и общую среднюю продолжительность заболевания.

Диабетические полиневропатии встречались у 36,5% мужчин и 63,5% женщин, при этом 44,0% пациентов с COVID-19 были мужчинами и 56,0% женщинами. Средний возраст больных в общей группе составил  $56,4 \pm 3,6$  года, в первой группе -  $55,2 \pm 5,4$  года, во второй группе -  $57,1 \pm 3,2$  года. Средний возраст пациентов мужского пола в первой группе составил  $51,1 \pm 4,7$  года, а у больных женского пола -  $57,7 \pm 6,1$  года, тогда как средний возраст пациентов мужского пола во второй группе составил  $53,9 \pm 5,3$  года, а женского пола -  $58,7 \pm 6,4$  года. Установлено, что длительность заболевания составила в первой

группе  $10,0 \pm 5,7$  года, у женщин  $9,2 \pm 3,8$  года и у мужчин  $11,3 \pm 4,7$  года, во второй группе  $9,4 \pm 4,6$  года, у женщин -  $9,3 \pm 4,7$  года. у мужчин –  $9,2 \pm 5,8$  года, табл. 2.1.

**Таблица 2.1**

**Общая характеристика обследованных пациентов**

Показатели	Перенесших COVID-19, n=50				Неперенесших COVID-19, n=46			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	N	%	N	%	n	%	n	%
Количество больных	22	44	28	56	13	28	33	72
Средний возраст	$51,1 \pm 5,6$		$57,7 \pm 6,1$		$53,9 \pm 5,3$		$58,7 \pm 6,4$	
Длительность заболевания	$10,0 \pm 5,7$		$9,2 \pm 3,8$		$9,2 \pm 5,8$		$9,3 \pm 4,7$	

Пациентов с COVID-19 обследовали через 1-3 месяца, 4-6 месяцев и 7-10 месяцев после заболевания. У всех пациентов перенесших COVID-19 был положительный результат ПЦР. В исследование были включены пациенты с легкой и среднетяжелой формой COVID-19. Пациенты с тяжелым течением COVID-19, в период декомпенсации сахарного диабета, диабетической нефропатии, микроангиопатии сосудов конечностей, печеночной и почечной недостаточности, онкологических заболеваний, а также нервно-мышечных воспалительных полиневропатий и остеохондроза с выраженным болевым и корешковым синдромом не включено в исследование.

**§2.2. Методы исследования**

**2.2.1. Клинико-неврологические, лабораторные и нейрофизиологические методы исследования**

Для проведения исследования всем пациентам проведены клинико-неврологическое, лабораторное, ИФА и нейрофизиологическое обследование. Все пациентов учитывался для объективного сравнения результатов испытаний. При клинико-неврологическом обследовании и оценке

выраженности клинических проявлений ДПН у больных осматривались руки и ноги, проверялась мышечная сила, сухожильные (коленные и ахилловы) рефлексы. Также исследовались разные формы чувствительности: поверхностное ощущение – болевая, температурная, тактильная и глубокая – вибрационная чувствительность.

Эндокринолог и невропатолог, занимающиеся лечением осложнений СД, чаще всего встречаются с сенсомоторной невропатией. Клинически это проявляется покалыванием, чувством ползания мурашек, онемением, зябкостью стоп или чувством жжения, колющими, режущими болями в области стоп, в основном в состоянии покоя, ближе к вечеру. Дистальная симметричная локализация болей – характерный признак ДПН. При физической активности интенсивность траур уменьшается, что является характерным диагностическим признаком. Со временем траура принимают постоянный и упорный характер. Нередко на стадии постановки диагноза СД 2-го типа у больного имеются те или иные нарушения чувствительности, снижение рефлексов (ахилловых, коленных) на нижних конечностях.

Исследование болевого и температурного восприятия начиналось с тщательного анализа жалоб больных. Порог болевой чувствительности (ПБЧ) с помощью неврологического карандаша по трем стандартным точкам кистей и стоп (на кисти - средняя треть запястья, головка второй плюсневой кости, ладонная поверхность фаланги указательного пальца; на стопа – передняя сторона большой голени, медиальная поверхность голеностопного сустава и задняя поверхность последней фаланги первого пальца). ПБЧ – определяли по среднему значению трех измерений.

Порог температурной чувствительности (ПТЧ) проверяли с помощью термоэстезиометра - пробирки, наполненной горячей и холодной водой, к дну которой прикреплена стальная проволока - поочередно в симметричных участках рук и ног. Стандартные точки на руке – на 2 см выше локтя, на кончике мизинца, на вытянутой части большого пальца; а стандартные точки стопы - часть стопы на 20 см выше медиальной лодыжки, верхнюю часть

латеральной лодыжки и мягкие части большого пальца стопы - проверяли и рассчитывали среднее значение трех измерений.

Порог тактильной чувствительности (ПТЧ) определяли с использованием 10 г хлопка и моноволокна. Испытание проводилось в двух стандартных точках. На кистях рук - указательный палец и на стопах - последняя фаланга большого пальца. Тест проводился с закрытыми глазами пациента и повторялся три раза.

Порог вибрационной чувствительности (ПВЧ) определяли с помощью градуированного неврологического камертона, вибрирующего с частотой 128 Гц. Стандартную точку фиксировали на стопах — основание первого пальца — устанавливали с помощью камертона, который вибрировал 128 раз в минуту, и когда пациент чувствовал прекращение вибрации. Когда ПВЧ составляет 7-9 В, это отражает нормальное состояние. Если оно составляет 10-25 В – умеренное возмущение, а при 25 В и выше четкое изображение датчика указывает на наличие возмущения.



### Инструменты для исследования чувствительности

цилиндр с пластмассовым градуированный  
монофиламент и металлическим концами камертон



*тактильной*



*температурной*



*вибрационной*

Для оценки результатов жалоб и обследований пациентов использовались стандартные методы диагностики ДПН, предложенные в Сан-Антонио в 1998 г. Соответственно, мы использовали следующие широко используемые шкалы: TSS (Total Symptom Score) - шкала общих симптомов,

NSS (Neurological Samples Score) - шкала неврологических симптомов и NDS (Neuropathic Disability Score) - шкала расчета нейропатических дисфункций [18,42].

Шкала общих неврологических симптомов. TSS суммирует наличие или отсутствие 4 основных симптомов полиневропатий: парестезии, ощущения жжения, покалывания и боли в руках и ногах. Таблица 2.2.

**Таблица 2.2**

**Оценка симптомов полинейропатии по шкале TSS**

Степень выраженности симптомов	Белгиларнинг яқоллик интенсивлиги			
	Йўқ	Енгил	Ўрта	Оғир
Редко	0	1,0	2,0	3,0
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Всегда	0	1,66	2,66	3,66

Необходимо помнить, что вне зависимости от того, какую оценочную шкалу в своей практике использует врач, неврологический осмотр нижних конечностей является важным и неотъемлемым методом диагностики ДПН.

Данная методика хоть и обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике ДПН, однако редко применяется в клинической практике ввиду сложности. Чаще всего она используется в клинических исследованиях.

Шкала неврологических симптомов NSS может оценить симптомы полиневропатии, такие как жжение, покалывание, покалывание, усталость, покалывание и время до появления боли, а также степень исчезновения симптомов. Таблица 2.3.

По шкале, если пациента беспокоят такие ощущения, как жжение, покалывание и покалывание, это оценивается 2 баллами. 1 балл добавляется, если беспокоят усталость, скованность и боль. Выраженность неврологической симптоматики оценивается максимум в 9 баллов. 3–4 балла считаются умеренными, 5–6 баллов – очевидными и 7–9 баллов – тяжелыми.

Таблица 2.3

## Оценка симптомов полинейропатии по шкале NSS

Признаки	Расположение	Баллы
Чувство жжения Чувство онемения Чувство покалывание	Тело	2
Усталость Судороги Боль	Тело	1
Локализация:	Пятки	2
	Голени	1
	Другие области	1
Время появления:	Только ночью	2
	Ночь и день	1
	В течение дня	0
Уменьшение симптомов	Как только просыпается	1
	При ходьбе	2
	В стоя	1
	В лежа	0

Шкала нейропатических дисфункций NDS основана на количественной оценке объективных симптомов ДПН (табл. 2.4).

Таблица 2.4

## Оценка симптомов полинейропатии по шкале NDS

Исследование рефлексов			Сумма баллов по всем 4 рефлексам
Рефлекс	Пр. конеч., баллы	Лев. конеч., баллы	
Коленный			
Ахиллов			
Критерии оценки рефлексов: Норма-0 баллов, ослаблены-1 балл, отсутствуют-2 балла			
Исследование чувствительности			Сред. число баллов 2 конечностей
Чувствительность	Пр. конеч., баллы	Лев. конеч., баллы	
Температурная			
Болевая			
Тактильная			
Критерий оценки - уровень распространения поражений: Норма -0 баллов; до основания пальцев – 1 балл; до середины стопы – 2 балла; до середины лодыжек – 3 балла; до середины голени – 4 балла; до колена – 5 баллов			

По этой шкале состояние рефлексов и различные сенсорные нарушения можно оценить от 0 до 5 баллов.

Для проведения лабораторных исследований анализировали общее количество глюкозы в крови, гликированного гемоглобина, триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов очень низкой плотности и количество глюкозы в моче. Гликированный гемоглобин (HbA1c) является важным показателем компенсации СД, позволяющим оценить качество компенсации на протяжении 110-120 дней. Гемоглобин – сложный белок, запасующий железо, которое снова связывается с кислородом и обеспечивает его транспортировку в ткани.

На следующем этапе наших исследований мы изучили ЭНМГ-характеристики диабетических полинейропатий у пациентов перенесших COVID-19. Метод исследования электрической активности периферических нейромоторных областей называется электронейромиографией – ЭНМГ.

.ЭМГ показатели		Границы диапазонов вероятностей нормальных величин	Границы диапазонов вероятностей допустимой нормальной асимметрии между показателями с двух сторон
Срединный	P	$N \leq 1,8$	$N \leq 0,45$
	A	$N \geq 4,3$	$N \leq 2,4$
	C 1	$N \geq 49,3$	$N \leq 5,2$
	C 2	$N \geq 52,4$	$N \leq 13,8$
Локтевой	p	$N \leq 1$	$N \leq 0,28$
	A	$N \geq 5,5$	$N \leq 1,7$
	C 1	$N \geq 54$	$N \leq 7,3$
	C 2	$N \geq 50$	$N \leq 9,8$
Малоберцовый	p	$N \leq 2,5$	$N \leq 0,5$
	A	$N \geq 3,4$	$N \leq 2,7$
	C 1	$N \geq 40$	$N \leq 9$
	C 3	$N \geq 40,5$	$N \leq 11$

Существует несколько типов ЭНМГ, и в нашем исследовании мы использовали стимуляционную ЭНМГ. Значение ЭНМГ в диагностике ДПН велико, причем первыми нейрофизиологическими признаками ДПН являются снижение амплитуды потенциалов по чувствительным нервным волокнам и замедление скорости проводимости.

Для этого нами были отобраны 2 группы пациентов. В первую группу вошли 25 пациентов переносивших COVID-19, во вторую группу вошли 30 пациентов, у которых не было COVID-19. Пациенты в обе группы были отобраны одинаково по возрасту, полу и давности заболевания. При нейрофизиологическом ЭНМГ исследовании анализировали скорость распространения возбудимости (СРВ), амплитуду М-ответа, резидуальную латентность, вызванные пороговые значения М-ответа по двигательным и чувствительным нервным волокнам.

### **2.2.2. Оценка показателей качества жизни**

Уровень качества жизни пациентов оценивался на основе опросника EQ-5D-3L. Показатели качества жизни всех пациентов проверялись и оценивались с помощью Европейского опросника качества жизни – EQ-5D-3L (European Quality of Life Questionnaire). Данный опросник предназначен для изучения качества жизни больных и здоровых людей и оценивается по 5 показателям. Это следующие: мобильность, уход за собой, повседневную деятельность, боль или дискомфорт, тревогу и депрессию. Пациенты отвечают на один из трех вопросов по этим показателям, то есть на три уровня выраженности - нет проблем, некоторые проблемы и крайние (крайне важные) проблемы. Имея информацию о качестве жизни пациентов до начала лечения и сравнивая их со здоровыми людьми после завершения лечения, можно стандартизировать лечение.

Ниже представлена полная форма опросника EQ-5D-3L, с помощью которого оценивали показатели качества жизни пациентов в ходе исследования, таблица 2.5.

Таблица 2.5

## Шкала оценки качества жизни пациентов

<b>Укажите в поле ниже ответ, который лучше всего отражает ваше текущее состояние здоровья.</b>	
<b>ДВИЖЕНИЕ</b>	
Мне не трудно ходить	<input type="checkbox"/>
У меня небольшие проблемы с ходьбой	<input type="checkbox"/>
Я был прикован к постели	<input type="checkbox"/>
<b>САМООБСЛУЖИВАНИЕ</b>	
У меня нет проблем с уходом за собой	<input type="checkbox"/>
У меня небольшие проблемы с мытьем и одеванием	<input type="checkbox"/>
Я не могу умыться и одеться	<input type="checkbox"/>
<b>ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ (работа, учеба, работа по дому, участие в семейных делах, свободное время)</b>	
Повседневные дела для меня не трудны	<input type="checkbox"/>
Мне немного сложнее	<input type="checkbox"/>
Я не могу делать нормальные дела	<input type="checkbox"/>
<b>БОЛЬ / ДИСКОМФОРТ</b>	
Я не чувствую боли или дискомфорта	<input type="checkbox"/>
Я чувствую умеренную боль или дискомфорт	<input type="checkbox"/>
Я чувствую сильную боль и дискомфорт	<input type="checkbox"/>
<b>ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ</b>	
Я не чувствую тревоги или депрессии	<input type="checkbox"/>
Я умеренно тревожен или подавлен	<input type="checkbox"/>
Я очень тревожен или подавлен	<input type="checkbox"/>
<b>проанализировать результаты EQ-5D-3L:</b>	
Варианты ответа – «А» – 2 балла, «Б» – 1 балл, «В» – 0 баллов. Наивысший показатель качества жизни пациента – 10 баллов, наименьший показатель качества жизни – 0 баллов.	
Например:	
1. Мобильность –	В = 1
2. Самообслуживание –	В = 1
3. Ежедневная активность–	А = 2
4. Боль и дискомфорт –	В = 1
5.Тревога/депрессия –	А = 2
Общий показатель теста, то есть качество жизни, оценивается - QOL =7 баллов	

### **ГЛАВА III. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКИХ ПОЛИНЕЙРОПАТИЙ У БОЛЬНЫХ COVID-19 И ПРИНЦИПЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ**

Инфекционная пневмония, вызванная SARS-CoV-2, впервые была зарегистрирована в Китае в декабре 2019 года и вызвала серьезные и опасные для жизни изменения в дыхательной системе у 20% пациентов. На сегодняшний день имеется множество доказательств того, что в различных органах и тканях человеческого организма вследствие коронавирусной инфекции, вызванной SARS-Cov-2, возникает множество патологических состояний. Отмечалось, что COVID-19 является высококонтагиозным заболеванием, а его последствия зависят от наличия у пациентов сопутствующих заболеваний. А у больных сахарным диабетом 2 типа заболевание протекало очень тяжело из-за нарушения работы иммунной системы вследствие хронической гипергликемии. Кроме того, замечено, что коронавирусная инфекция повреждает эндотелиальный слой сосудов и вызывает нарушение процесса свертывания крови. Наблюдалась головная боль, астения, но и со стороны периферической нервной системы. В частности, в ходе нашего исследования мы наблюдали, что симптомы диабетической полинейропатии ускорялись и ухудшались у пациентов после приема COVID-19. В то же время актуальной проблемой неврологии является изучение механизмов развития неврологических заболеваний, вызванных COVID-19, специфики клинических проявлений и совершенствование ранней диагностики. На протяжении многих лет проводится множество научных исследований о механизмах патогенеза ДПН, клинических формах, стадиях развития и продолжительности заболевания, однако отсутствие научных исследований о том, что новая коронавирусная инфекция вызывает симптомы ДПН ухудшается и усиливается, что делает исследования важными в этом отношении.

### **§3.1. Половые особенности диабетических полинейропатий**

Диабетические полинейропатии выявлены у 40 женщин (54,2%) и у мужчин в 34 случаях (45,8%). Средний возраст больных основной группы составил  $55,9 \pm 5,6$  года, контрольной группы -  $52,9 \pm 6,4$  года. Средний возраст больных основной группы составил  $53,6 \pm 4,7$  года у мужчин и  $57,8 \pm 6,1$  года у женщин. Установлено, что длительность заболевания составила в основной группе  $10,0 \pm 5,7$  года, у мужчин  $9,9 \pm 3,8$  года и у женщин  $10,6 \pm 4,3$  года, в контрольной организованной группе  $2,0 \pm 0,8$  года. Средний вес больных в общей группе составил  $80,2 \pm 11,2$  кг, у мужчин  $74,3 \pm 13,6$  кг, у женщин  $87,2 \pm 12,1$  кг, в контрольной группе  $54,3 \pm 9,6$  кг. Уровень глюкозы в крови у больных основной группы составил  $11,3 \pm 4,1$  ммоль/л, у мужчин -  $11,7 \pm 5,2$  ммоль/л, у женщин -  $11,1 \pm 3,9$  ммоль/л, в контрольной группе -  $11,7 \pm 4,2$ . Количество глюкозы в крови у мужчин и женщин основной группы, а также у пациентов контрольной группы достоверно не различалось,  $p \geq 0,05$ . При сравнении содержания гликированного гемоглобина разница между пациентами основной и контрольной групп была достоверной -  $11,3 \pm 2,1$  и  $7,4 \pm 2,1$ ,  $r < 0,05$ . Достоверная разница наблюдалась также между мужчинами и женщинами основной группы -  $8,6 \pm 2,2$  и  $14,2 \pm 3,1$ . При сравнении количества триглицеридов в крови оно составило  $4,7 \pm 2,9$  и  $2,1 \pm 1,8$  у больных основной группы,  $r < 0,05$ . Эти показатели различались у женщин и мужчин -  $3,4 \pm 1,8$  и  $5,4 \pm 2,8$ ,  $r < 0,05$ . Количество общего холестерина составило  $7,1 \pm 2,6$  в основной группе и  $2,1 \pm 0,5$  в контрольной группе, наблюдалась достоверная разница,  $r < 0,05$ .  $5,9 \pm 1,2$  и  $8,2 \pm 2,5$  у мужчин и женщин, разница достоверна. Липопротеины очень низкой плотности составили  $3,28 \pm 1,6$  у больных основной группы и  $1,08 \pm 0,7$  в контрольной группе,  $r < 0,05$ .  $4,1 \pm 1,1$  и  $2,8 \pm 0,9$  у мужчин и женщин, разница достоверна. При сравнении количества глюкозы в моче оно составляет  $1,43 \pm 0,9$  в основной группе и  $0,9 \pm 0,2$  в контрольной группе, разница достоверна. Разница была достоверно показана как у мужчин, так и у женщин. Общий холестерин в норме  $0-5,2$  ммоль/л, триглицериды в норме  $0-1,71$  ммоль/л, липопротеиды очень низкой плотности у мужчин:  $2,25-$

4,82 ммоль/л; у женщин: 1,92-4,51 ммоль/л. Полученные результаты представлены в таблице 3.1.

**Таблица 3.1**

**Параметры пациентов и результаты лабораторных исследований в основной и контрольной группах**

Показатели	Основная группа	Включая		Контрольная группа
		Мужчин	Женщин	
Средний возраст больных, год	55,9±5,6	53,6±4,7	57,8±6,1	52,9±6,4
Длительность заболевания, год	10,0±5,7	9,9±3,8	10,6±4,3	2,0±0,8
Средняя масса больных, кг	80,2±11,2	74,3±13,6	87,2±12,1	54,3±9,6
Глюкоза в крови, ммоль/л	11,3±4,1	11,7±5,2	11,1±3,9	11,7±4,2
Гликированный гемоглобин, %	11,3±2,1	8,6±2,2	14,2±3,1*	7,4±2,1
Триглицериды, ммоль/л	4,7±2,9	3,4±1,8	5,4±2,8	2,1±1,8
Общий холестерин, ммоль/л	7,1±2,6	5,9±1,2	8,2±2,5**	2,1±0,5
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	3,28±1,6	4,1±1,1	2,8±0,9	1,08±0,7
Глюкоза в моче ммоль/сутка	1,43±0,9	1,1±0,8	1,8±0,7	0,9±0,2

Примечание: здесь\* - достоверность различий,  $p < 0,05$ , достоверность различий,  $p < 0,001$ .

Полученные результаты показывают, что толчком к развитию диабетических полинейропатий является более высокое ожирение у женщин по сравнению с мужчинами и сравнительно большая длительность заболевания. Из анализа лабораторных показателей в крови можно сделать вывод, что количество глюкозы не является фактором риска, но количество гликированного гемоглобина, общего холестерина, липопротеинов очень низкой плотности и глюкозы в моче может спровоцировать развитие полинейропатий.

**§3.2. Нейрофизиологические особенности диабетических полинейропатий**

Анализ показателей электронейромиографии (ЭНМГ) показал, что у 27 мужчин и 29 женщин основной группы обнаружено снижение скорости проведения по чувствительным нервным волокнам. У остальных 5 мужчин и 8 женщин были повреждены двигательные нервные волокна, а у 2 мужчин и 3 женщин наблюдались сенсомоторные нарушения, табл. 3.2.

**Результаты электронейромиографического обследования основной группы пациентов (n=74)**

Нервы	Сенсорная ДПН		Моторная ДПН		Сенсомоторная ДПН	
	Муж. n =27	Жен. n =29	Муж. n =5	Жен. n =8	Муж. n =2	Жен. n =3
Сенсорные нервы						
n.plantaris lateralis	9	10	–	–	1	–
n.plantaris medialis	10	10	–	–	–	–
n. suralis	8	9	–	–	–	1
Моторные нервы						
n. tibialis	–	–	2	3	1	–
n. peroneus	–	–	3	5	–	2

Примечание: ДПН – диабетическая полинейропатия.

При диабетической полинейропатии было обнаружено, что сенсорные полиневропатии встречаются чаще, чем моторные и сенсомоторные полинейропатии, и это согласуется с лабораторными результатами.

### **§3.3. Половые особенности диабетических полинейропатий у пациентов перенесших и непереносивших COVID-19**

Склонность коронавирусной инфекции к повреждению нейронов установлена для SARS-CoV2 и MERS-CoV. Неврологические осложнения, такие как острое нарушение мозгового кровообращения, потеря сознания, менингит, энцефалит, атаксия, а также повреждение скелетных мышц и нейропатическая боль, описаны в очень широком диапазоне. Также есть данные о том, что коронавирусная инфекция может проникать в периферические нервные окончания и через синапсы проникать в центральную нервную систему. Было замечено, что у пациентов с диабетом и микрососудистыми осложнениями при заражении COVID-19 могут развиваться или ухудшиться нейропатии.

В связи с этим мы сочли необходимым сравнить специфику клинического течения диабетических полиневропатий у пациентов с COVID-19 и без него, а также изучить гендерные особенности. Для достижения поставленной цели мы обследовали 96 пациентов с

диабетической полинейропатией с диагнозом сахарный диабет 2 типа. Из обследованных пациентов 35 мужчин (36,5%) и 61 (63,5%) женщин. Мы разделили собранных пациентов на 2 группы. Первую группу составили 50 пациентов (22 мужчины и 28 женщин) с диабетической полинейропатией, перенесших COVID-19, вторую группу — 46 пациентов (13 мужчин и 33 женщины) с диабетической полинейропатией, не перенесших COVID-19. Согласно возрастной классификации Всемирной организации здравоохранения мы также проанализировали возрастные особенности пациентов (табл. 3.3). Как видно из этой таблицы, наибольшая заболеваемость ДПН наблюдалась в возрастной группе 45-59 лет у лиц с COVID-19. Этих пациентов было 37 (38,5%), из них 11 (29,7%) мужчин и 26 (70,3%) женщин. Причина в том, что заражение коронавирусом приводит к развитию ДПН и обострению клинической симптоматики даже у пациентов среднего возраста.

**Таблица 3.3**

**Общие сведения информация о пациентах с диабетической полинейропатией перенесших и не переносивших COVID-19 возрасту (ВОЗ, 2021 г.)**

Перенесших COVID-19 n=50 (100%)							
18-44 ёш		45-59 ёш		60-74 ёш		75-90 ёш	
Всего		Всего		Всего		Всего	
N	%	n	%	n	%	n	%
11	22	23	46	16	32	-	-
Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
5 (45,5%)	6 (54,5%)	10 (43,5%)	13 (56,5%)	7 (44%)	9 (56%)	-	-
Непереносивших COVID-19 n=46 (100%)							
Всего		Всего		Всего		Всего	
N	%	n	%	n	%	n	%
6	13	11	24	26	57	3	6
Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
2 (33,3%)	4 (66,7%)	3 (27%)	8 (73%)	6 (23%)	20 (77%)	2 (67%)	1 (33%)

На следующем этапе нашего исследования мы проанализировали распределение длительности заболевания в зависимости от возраста у всех пациентов. Давность заболевания составила 4-6 лет, среди них было 56 (58%) больных в возрасте от 45 до 59 лет. Мы разделили длительность заболевания на группы 1-3 года, 4-6 лет и 7-10 лет. Мы также проанализировали гендерные характеристики продолжительности заболевания и возрастное распределение (табл. 3.4).

ДПН чаще встречалась у женщин, чем у мужчин во всех группах, и чаще встречалась у пациентов в возрасте 45–59 лет и с сахарным диабетом в течение 4–6 лет. Это состояние может быть связано с гормональными дисбалансами у женщин. Затем мы проанализировали эти гендерные характеристики у пациентов перенесших и не переносивших COVID-19. Результаты показали, что анализы в обеих группах приблизились друг к другу.

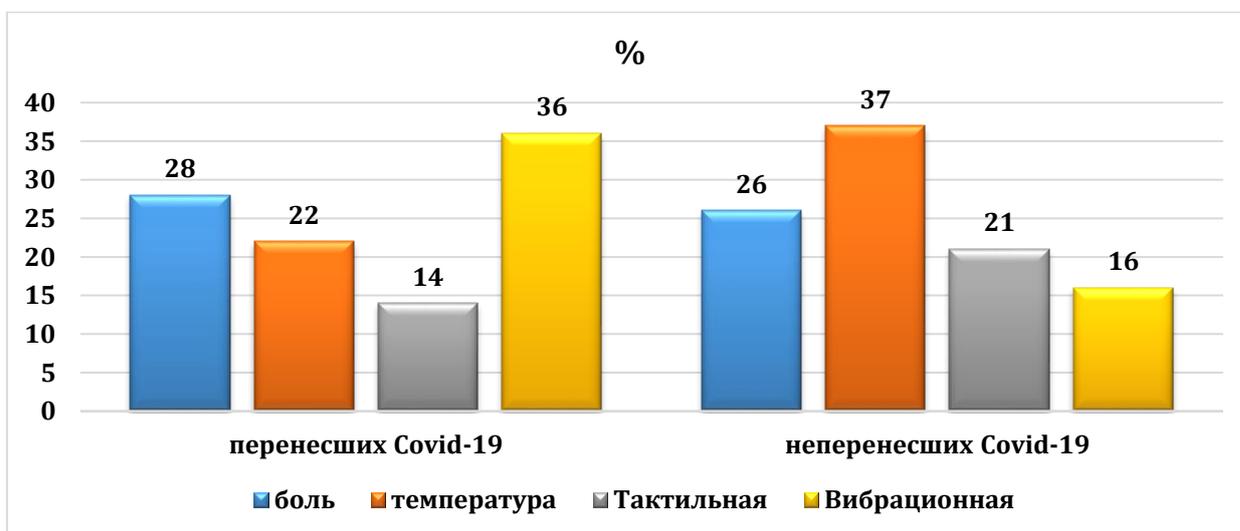
**Таблица. 3.4.**

**Распределение длительности заболевания в зависимости от возраста и его особенности в зависимости от пола**

Возраст	Продолжительность заболевание						Всего	
	1-3 год n=31		4-6 год n=39		7-10 год n=26			
	эркак n %	аёл n %	эркак n %	аёл n %	эркак n %	аёл n %	n	%
18-44	4 13%	6 19%	5 13%	7 18%	-	-	22	23
45-59	6 19%	8 26%	10 25%	14 35%	8 30%	10 38%	56	58
60-74	3 10%	4 13%	1 3%	1 3%	2 8%	3 12%	14	15
75-90	-	-	-	1 3%	2 8%	1 4%	4	4
Всего	13 42%	18 58%	16 41%	23 59%	12 46%	14 54%	96	100

## ГЛАВА IV. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКИХ ПОЛИНЕЙРОПАТИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕНЕСШИХ И НЕ ПЕРЕНЕСИВШИХ COVID-19

Одним из первых клинико-неврологических нарушений при диабетических полинейропатиях является нарушение поверхностных, а постепенно и глубоких чувств. При анализе поверхностных и глубоких сенсорных нарушений у пациентов с COVID-19 и без него, глубокие сенсорные нарушения в виде ощущения вибрации чаще встречались у пациентов перенесших COVID-19. Как видно из рисунка 3.1, у пациентов с ДПН, перенесших COVID-19 у 18 (36%) пациентов наблюдалось нарушение глубокой чувствительности, у 17 (37%) пациентов не перенесших COVID-19, наблюдалось снижение температурной чувствительности. Известно, что у больных ДПН сначала нарушается поверхностная чувствительность по типу «перчаток» и «носков», а затем нарушается глубокая чувствительность. Но в результате наших наблюдений выяснилось, что из-за повреждений, вызванных коронавирусной инфекцией, быстро возникают глубокие сенсорные нарушения.



**Рисунок 4.1. Уровни выраженности сенсорных нарушений**

Согласно полученным результатам, в основной группе больных выявлено снижение сухожильных рефлексов. Сравнивался отзыв BR, TR, PR

и AR. У 18 из 50 больных основной группы (36%) были различные формы пареза, а у 9 (19,5%) больных 2-й группы - парезы.

Для изучения особенностей клинического течения диабетических полинейропатий использовали NDS - шкалу оценки диабетической дисфункции, NSS - шкалу неврологических симптомов, TSS - шкалу общей неврологической симптоматики. С помощью этих шкал сравнивали уровни тяжести ДПН в обеих группах (табл. 3.5).

**Таблица 4.1**

**Показатели шкал определения степени тяжести диабетических полинейропатий**

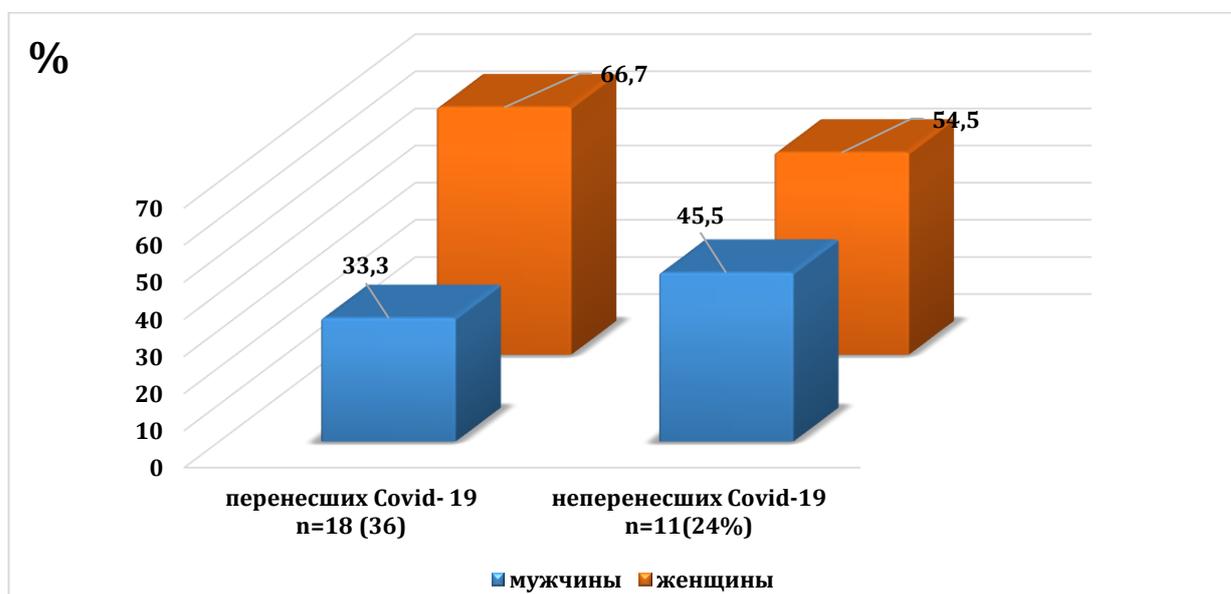
Шкалы	Перенесших COVID-19	Не перенесших COVID-19
Шкала TSS	3,54±1,5*	2,4±1,6
Шкала NSS	8,3±2,0*	7,1±2,1
Шкала NDS	6,9±1,8*	5,6±1,7

Примечание: – \* по сравнению со второй группой –  $p < 0,05$ .

Полученные результаты показывают, что тяжесть ДПН была выше у пациентов с COVID-19. Шкала NDS (оценочная шкала нейропатической дисфункции) позволяет не только субъективно оценить симптомы ДПН, но и количественно оценить объективные симптомы.

Состояние рефлексов и различные сенсорные нарушения оценивали от 0 до 7 баллов. Данная шкала составила в среднем 6,9±1,8 балла в основной группе больных с COVID-19, тогда как во второй группе пациентов, у которых не было COVID-19, она составила 5,6±1,7 балла, различия достоверны,  $p < 0,05$ . NSS-шкала (шкала неврологических симптомов) оценивается от 0 до 9 баллов и по этой шкале указывает время и локализацию возникновения ощущения жжения, покалывания, ощущения покалывания, усталости, боли и тянущего ощущения по этой шкале. основная группа больных с COVID-19 от 7- до 9 баллов, что свидетельствует о явных признаках ДПН, и по результатам средний балл составил 8,3±2,0, тогда как во второй группе больных данная шкала составила 7,2± 2,1 и достоверно различались,  $p < 0,05$ . Шкала TSS (шкала общих неврологических симптомов) оценивает 4 основных симптома:

парестезию, ощущение жжения, онемение и боль в руках и ногах. По полученным результатам достоверно достоверно различались  $3,54 \pm 1,5$  балла в основной группе пациентов и  $2,4 \pm 1,6$  балла во второй группе,  $p < 0,05$ .



**Рисунок 4.2. Частота встречаемости симптомов вегетативных полинейропатий (%)**

На следующем этапе исследования мы проанализировали симптомы вегетативной полинейропатии. Учитывали такие симптомы, как изменения сердечного ритма, изменения артериального давления, «нейрогенный мочевой пузырь», изменения зрачковых рефлексов, диарея и обильное потоотделение. Во второй группе данные симптомы наблюдались у 11 пациентов (24%), тогда как в основной группе вышеуказанные симптомы отмечались у 18 пациентов (36%), перенесших COVID-19. При сравнении пациентов по полу это состояние чаще встречалось у женщин, чем у мужчин (рис. 3.2).

#### **§4.1. Анализ лабораторных показателей у пациентов перенесших и непереносивших COVID-19**

Происхождение диабетических полинейропатий зависит от многих факторов. К ним относятся пол пациента, возраста, веса, продолжительности заболевания, гликированного гемоглобина, общего холестерина,

липопротеинов очень низкой плотности и уровня глюкозы в моче. В связи с этим мы сочли необходимым изучить факторы развития диабетических полинейропатий у пациентов перенесших и непереносивших COVID-19.

Анализ лабораторных показателей крови показывает, что общий холестерин, липопротеиды очень низкой плотности и глюкоза в моче могут спровоцировать развитие полинейропатий, причем в первой группе пациентов, перенесших COVID-19, это состояние проявлялось по-разному. Он достоверно отличался у мужчин по сравнению с женщинами.

Уровень ДПН повышается параллельно с нарастанием гипергликемии и гиперлипидемии крови. ДПН могут развиваться до возникновения диабета, то есть вследствие дисметаболического синдрома и нарушения толерантности к глюкозе. В результате хронической гипергликемии Шванновские клетки становятся мишенями, и их повреждение может привести к ряду изменений между клеткой и аксоном. Вследствие неспособности Шванновских клеток защищать аксоны, недостаточного снабжения цитоскелетной системы и трофическими факторами, т. е. нарушения внутриаксонной трансляции мРНК, происходит перенос рибосом от Шванновских клеток к аксонам в дистальных нервных волокнах. Это, в свою очередь, усиливает процесс демиелинизации. Кроме того, роль дислипидемии в патогенезе ДПН также была доказана в исследованиях EDIC и Eurodiab. Кроме того, вследствие гипергликемии активируются различные биохимические процессы, последние продукты гликирования накапливаются в нервной ткани, что приводит к окислительному стрессу, сосудистой недостаточности, чрезмерному увеличению количества свободных радикалов [87,102,108,137].

В настоящее время существуют 4 основные теории патогенеза развития диабетических полинейропатий, которые представляют собой метаболические, сосудистые, генетические и иммунные нарушения. Вышеперечисленные факторы мотивируют развитие ДПН по этим механизмам.

Уровень глюкозы в крови больных первой группы составил  $12,5 \pm 4,1$  ммоль/л, у мужчин  $12,2 \pm 5,2$  ммоль/л и у женщин  $12,8 \pm 3,9$  ммоль/л, общее количество глюкозы во второй группе составило  $11,1 \pm 4,2$  ммоль/л, у мужчин  $10,6 \pm 5,4$  ммоль/л и у женщин  $11,3 \pm 3,2$  ммоль/л. Количество глюкозы в крови у мужчин и женщин первой группы, а также у пациентов контрольной группы достоверно не различалось,  $p \geq 0,05$ . При сравнении количества гликированного гемоглобина разница между первой и второй группой пациентов была недостоверной -  $11,2 \pm 2,1$  и  $10,4 \pm 2,4$ ,  $r \geq 0,05$ .

**Таблица 4.2**

**Анализ лабораторных показателей у пациентов перенесших и непереносивших COVID-19**

Показатели	Перенесших COVID-19	В том числе		Неперенесших COVID-19	В том числе	
		Муж.	Женщ.		Муж.	Женщ.
Ср.возраст пациентов, лет	$55,1 \pm 5,6$	$51,0 \pm 4,7$	$57,7 \pm 6,1$	$57,0 \pm 6,4$	$54,0 \pm 6,4$	$58,7 \pm 6,4$
Продолжительность заболевания, лет	$10,0 \pm 5,7$	$11,3 \pm 3,8$	$9,2 \pm 4,3$	$9,3 \pm 3,7$	$9,3 \pm 6,2$	$9,3 \pm 4,1$
Средняя масса пациентов, кг	$81,4 \pm 11,2$	$86,9 \pm 13,6$	$77,9 \pm 12$	$79,1 \pm 9,6$	$87,0 \pm 8,9$	$74,6 \pm 7,6$
Глюкоза в крови, ммоль/л	$12,5 \pm 4,1^*$	$12,2 \pm 5,2$	$12,8 \pm 3,9$	$11,1 \pm 4,2$	$10,6 \pm 4,8$	$11,3 \pm 3,4$
Гликированный гемоглобин, %	$11,2 \pm 2,1^*$	$11,5 \pm 2,2$	$11,0 \pm 3,1$	$10,4 \pm 2,4$	$10,1 \pm 2,7$	$10,5 \pm 2,3$
Триглицериды, ммоль/л	$4,3 \pm 2,9^{**}$	$6,0 \pm 1,8$	$3,2 \pm 2,8$	$3,0 \pm 1,8$	$2,8 \pm 1,5$	$3,1 \pm 1,9$
Общий холестерин, ммоль/л	$5,5 \pm 2,6^{**}$	$6,0 \pm 1,2$	$5,0 \pm 2,5$	$3,4 \pm 1,5$	$3,4 \pm 1,5$	$3,8 \pm 1,2$
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	$2,0 \pm 1,6^{**}$	$2,2 \pm 1,1$	$1,8 \pm 0,9$	$1,3 \pm 0,7$	$1,5 \pm 0,9$	$1,7 \pm 0,6$
Глюкоза в мочи ммоль/л	$1,34 \pm 0,9^{**}$	$1,32 \pm 0,8$	$1,4 \pm 0,7$	$0,9 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,2$

Примечание Изох: – \* по сравнению со второй группой –  $p < 0,05$ , \*\* по сравнению со второй группой –  $p < 0,001$

Достоверной разницы между мужчинами и женщинами основной группы не было:  $11,5 \pm 2,2$  и  $11,0 \pm 3,1$ . При сравнении количества триглицеридов в крови оно составило  $4,3 \pm 2,9$  в первой группе и  $3,0 \pm 1,8$  во второй группе,  $r < 0,05$ . Эти показатели достоверно различались у женщин и мужчин первой группы по сравнению со второй группой -  $3,2 \pm 2,8$  и  $6,0 \pm 1,8$ ,  $r < 0,05$ . Содержание общего холестерина составило  $5,5 \pm 2,6$  в первой группе и  $3,4 \pm 1,5$  во второй группе, достоверная разница наблюдалась у больных первой группы,  $r < 0,05$ , у мужчин и женщин этой группы -  $6,0 \pm 1,2$  и  $5,0 \pm 2,5$ , разница оказалась достоверной (табл. 3.6).

Липопротеины очень низкой плотности составили  $2,0 \pm 1,6$  в первой группе и  $1,3 \pm 0,7$  во второй группе,  $r < 0,05$ .  $2,2 \pm 1,1$  у мужчин и  $1,8 \pm 0,9$  у женщин, разница достоверна. Во второй группе разница практически не проявилась, при сравнении количества глюкозы в моче разница составила  $1,34 \pm 0,9$  в первой группе и  $0,9 \pm 0,2$  во второй группе. Разница также была достоверно показана у мужчин и женщин:  $1,32 \pm 0,8$  и  $1,4 \pm 0,7$  у женщин. Общий холестерин в норме  $0-5,2$  ммоль/л, триглицериды в норме  $0-1,71$  ммоль/л, липопротеиды очень низкой плотности у мужчин:  $2,25-4,82$  ммоль/л; у женщин:  $1,92-4,51$  ммоль/л.

Таким образом, особенности клинического течения ДПН у пациентов с COVID-19 и без него тесно связаны с полом пациента, возрастом, массой тела, длительностью заболевания, количеством гликированного гемоглобина, уровнем триглицеридов в крови, липопротеины очень низкой плотности и общий холестерин.

#### **§4.2. ЭНМГ-анализ диабетических полинейропатий у пациентов перенесших и непереносивших COVID-19**

В диагностике диабетических полинейропатий наиболее важным считается метод электронейромиографии (ЭНМГ), который является неинвазивным и атравматичным методом. Этот метод исследования позволяет объективно оценить чувствительные и двигательные, даже сложные

изменения вегетативных волокон, нарушения нервного возбуждения и проводимости. С помощью ЭНМГ в сенсорных и двигательных нервных волокнах анализируются такие показатели, как скорость распространения возбудимости (СРВ), амплитуда М-ответа, потенциал действия сенсорного нерва (ПД), резидуальная латентность (РЛ), вызванный порог М-ответа. Первичные повреждения аксонов или периферических нервов по разрушению миелиновой оболочки делят на аксональные или демиелинизирующие полинейропатии. Характерной особенностью аксональных нейропатий двигательных волокон является изолированное снижение амплитуды М-ответа по ходу волокон и увеличение остаточной латентности [118].

В ходе нашей исследовательской работы мы провели ЭНМГ-обследование у 55 пациентов с ДПН перенесших COVID-19 (n=25) и непереносивших (n=30). Полученные результаты приведены в таблице 3.7.

Анализ параметров ЭНМГ показал, что из 25 (100%) пациентов перенесших COVID-19 у 13 (52%) наблюдались сенсомоторные нарушения, у 5 (20%) — сенсорные и у 7 (28%) — двигательные нарушения проводимости. У лиц с ДПН, не перенесших COVID-19, показатели были следующими: из 30 (100%) пациентов сенсорные нарушения были у 14 (47%), сенсомоторные - у 9 (30%), двигательные - у 7 (23%). Видно, что заражение COVID-19 вызывает быстрое повреждение не только чувствительных нервных волокон, но и двигательных волокон.

Эпидемиологические исследования, проведенные во время пандемии COVID-19, доказывают, что вирус SARS-CoV-2 оказывает сильное и негативное воздействие на пациентов с хроническими заболеваниями и вызывает тяжелые последствия. Среди заболеваний, связанных с максимальным количеством осложнений среди инфицированных COVID-19, особое место заняли сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет.

Для оценки динамики ДПН мы наблюдали 22 больных переносивших COVID-19 в течение 1–3 мес, 4–6 мес и 7–10 мес. В ходе наших наблюдений выяснилось, что у 12 (54,5%) больных в течение первых 1-3 месяцев

наблюдалось нарушение поверхностной чувствительности - тактильной, температурной и болевой, а через 4-6 месяцев обнаруживалось что у этих же пациентов наблюдалось явное нарушение глубокой чувствительности. В 7 - 10 месяцев двигательные нарушения - BR и TR в руках, PR и AR в ногах - не вызывались.

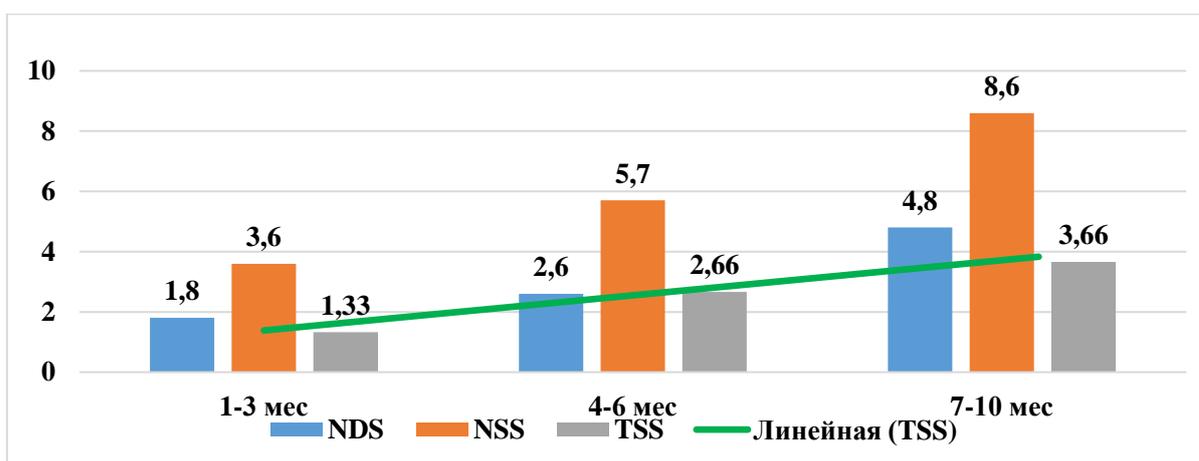
**Таблица 4.3**

**Результаты анализа ЭНМГ у пациентов перенесших и неперенесших COVID-19**

Показатели	Перенесших COVID-19 n= 25	Неперенесших COVID-19 n= 30
<b>Срединный и локтевой нерв</b>		
СРВ, м/с (двигательные, N>50 м/с)	41,0±1,5	48,3±1,6
Амплитуда М-ответа, мВ (двигательные, N>3,5 мВ)	2,2±0,4	3,1±0,6
Резидуальная латентность, (N<2,5 мс)	3,8±0,9	2,2±0,8
Вызванный порог М-ответа, мА (N<15 мА)	100,2±5,8	86,4±3,6
СРВ, м/с (чувствительные, N>50 м/с)	42,2±1,8	47,2±1,7
Амплитуда М-ответа, мВ (чувствительные, N>6 мВ)	3,7±5,8	4,2±5,8
<b>Большеберцовый и малый икроножный нерв</b>		
СРВ, м/с (двигательные, N>40 м/с)	32,9±0,6	36,5±0,7
Амплитуда М-ответа, мВ (двигательные, N>3,5 мВ)	1,9±0,8	2,5±1,1
Резидуальная латентность, (N<3,0 мс)	6,5±0,6	4,6±0,7
Вызванный порог М-ответа, мА (N<20 мА)	220,7±5,7	200,6±4,5
СРВ, м/с (чувствительные, N>40 м/с)	22,3±4,6	33,7±3,9
Амплитуда М-ответа, мВ (чувствительные, N>5 мВ)	2,1±1,4	3,2±1,7

#### §4.3. Результаты оценки динамики диабетической полинейропатии у пациентов перенесших COVID-19

На следующем этапе исследования мы намеревались проследить в динамике 22 пациента. Для сравнения уровней тяжести ДПН шкалы NDS, NSS и TSS были повторно исследованы через 1–3 месяца, 4–6 месяцев и 7–10 месяцев. Полученные результаты показывают, что переход ДПН в динамике протекает относительно тяжело, а помимо сенсорных нарушений нарастают двигательные нарушения. По шкале NDS по сравнению со сроком 1-3 мес нейропатические нарушения нарастают в сроки 4-6 и 7-10 мес,  $p < 0,05$ , а степень обострения была выше в сроки 7-10 месяцев, чем в период 4-6 месяцев,  $p < 0,001$ . Показаны следующие показатели соответственно: 1-3 мес -  $1,8 \pm 0,8$ , 4-6 мес -  $2,6 \pm 1,1$  и 7-10 мес -  $4,8 \pm 1,9$  балла. По шкале NSS неврологическая симптоматика оценивалась  $3,6 \pm 1,8$  балла через 1-3 мес,  $5,7 \pm 1,6$  балла через 4-6 мес и  $8,6 \pm 0,8$  балла через 7-10 мес. Если надежность была выше во втором периоде по сравнению с первым периодом,  $p < 0,05$ , то изменение было более достоверным в третьем периоде по сравнению со вторым периодом,  $p < 0,001$ .



**Рисунок 4.3. Результаты оценки динамики диабетических полинейропатий у пациентов с ДПН, перенесших COVID-19**

По шкале TSS выраженность симптомов полинейропатии оценивалась как  $1,33 \pm 0,6$  балла в течение 1–3 мес,  $2,66 \pm 1,1$  балла в течение 4–6 мес и

3,66±1,3 балла в течение 7–10 мес. Уровень надежности был явно выше в периоде 3,  $p < 0,001$ . Полученные результаты показаны на рисунке 3.3.

На этом этапе нашего исследования мы оценивали уровни качества жизни пациентов перенесших и непереносивших COVID-19 на основе опросника EQ-5D-3L. Показатели качества жизни всех пациентов проверялись и оценивались с помощью Европейского опросника качества жизни – EQ-5D-3L (Европейский опросник качества жизни).

**Таблица 4.4**

**Показатели качества жизни у пациентов с ДПН перенесших и непереносивших COVID-19**

Критерии	Перенесших COVID-19 (n=50)	Неперенесших COVID-19 (n=46)
<b>ПОДВИЖНОСТЬ (кол-во и %)</b>		
Нет проблем (2 балла)	22 (44,0)	28 (60,9)
Умеренна проблема (1 балл)	26 (52,0)	18 (39,1)
Проблема с высокой значимости (0 балла)	2 (4,0)	0 (0)
<b>УХОД ЗА СОБОЙ (кол-во и %)</b>		
Нет проблем	26 (52,0)	31 (67,4)
Умеренна проблема	24 (48,0)	15 (32,6)
Проблема с высокой значимости	0 (0)	0 (0)
<b>ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ (кол-во и %)</b>		
Нет проблем	25 (50,0)	30 (65,2)
Умеренна проблема	24 (48,0)	16 (34,8)
Проблема с высокой значимости	1 (2,0)	0 (0)
<b>БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ (кол-во и %)</b>		
Нет проблем	9 (18,0)	16 (34,8)
Умеренна проблема	17 (34,0)	21 (45,7)
Проблема с высокой значимости	24 (48,0)	9 (19,5)
<b>ТРЕВОГА /ДЕПРЕССИЯ (кол-во и %)</b>		
Нет проблем	5 (10,0)	23 (50,0)
Умеренна проблема	18 (36,0)	15 (32,6)
Проблема с высокой значимости	27 (54,0)	8 (17,4)

Данная анкета оценивается на основе следующих 5 показателей. К ним относятся: подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, боль или дискомфорт, тревога и депрессия. Пациенты отвечали на один из трех вопросов по каждому из этих 5 показателей с тремя уровнями серьезности:

«нет проблем», «некоторые проблемы» и «крайние проблемы». Полученные результаты представлены в таблице 3.8.

Из 50 (100%) пациентов переносившие COVID-19 22 (44%) сообщили об отсутствии проблем по пункту 1 этой анкеты, а у 2 (4%) возникла проблема высокой значимости. Из 46 (100%) пациентов, у которых не переносившие COVID-19, 28 (60,9%) сообщили об отсутствии проблем с передвижением, в то время как 18 (39,1%) сообщили об умеренных проблемах, и в этой группе не было выявлено ни одного пациента с проблемами высокой степени тяжести.

У 26 (52%) из второй группы пациентов перенесших COVID-19 в пунктах самообслуживания проблем не было, а 24 (48%) сообщили об умеренных проблемах. В группе пациентов, у которых не перенесших COVID-19, 31 (67,4%) сообщили об отсутствии проблем, а 15 (32%) сообщили об умеренных проблемах. Так, показатели составляют 52% и 67,4% соответственно. При анализе пункта 3 анкеты у 25 (50%) пациентов перенесших COVID-19 не было проблем в повседневной жизнедеятельности, у 24 (48%) - проблемы средней точности, у 1 (2%) - проблемы с высокой значимости. 30 (65,2%), у которых не перенесших COVID-19, сообщили об отсутствии проблем, а 16 (34,8%) сообщили о проблеме умеренной точности. Что касается пункта 4, то у 9 (18%) из тех, кто прошел тестирование на COVID-19, проблем не было, у 17 (34%) была проблема средней степени тяжести, а у 24 (48%) была проблема высокой степени тяжести, 16 (34,8) из тех, у кого не было COVID-19, сообщили об отсутствии проблем, 21 (45,7) сообщили о проблеме средней значимости и 9 (19,5) сообщили о проблеме высокой значимости. Когда мы проанализировали 5 пунктов опросника EQ-5D-3L, было обнаружено, что 27 (54%) пациентов перенесших COVID-19 имели проблемы с высокой тревожностью и депрессией. Остальные 18 (36%) сообщили об умеренных проблемах с точностью, а 5 (10%) сообщили об отсутствии проблем. У 23 (50%) пациентов, у которых не перенесших COVID-19, проблем не было, у 25 (32,6%) - средней степени тяжести, а у 8 (17,4%) - высокой степени тяжести.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заражение COVID-19 является одной из самых актуальных проблем в мире. Потому что, пандемия вызвала ряд социально-экономических трудностей глобального масштаба. COVID-19 стал самым тяжелым бременем для общественного здравоохранения среди инфекционных респираторных заболеваний. На сегодняшний день частота повреждений центральной нервной системы (ЦНС), связанных с COVID-19, увеличивается. Кроме того, во многих литературных источниках заражение COVID-19 связывается с ростом заболеваемости заболеваниями периферической нервной системы (ПАТ). Одним из наиболее частых осложнений сахарного диабета являются нейропатии, среди которых очень часто встречаются диабетические полинейропатии.

В мире проводится ряд научных исследований с целью достижения высокой эффективности по результатам новых подходов и сравнительной тактики лечения при раннем выявлении сахарного диабета. В частности, в этой связи раннее выявление сахарного диабета и его осложнений среди различных слоев населения, обоснование причин, разработка патогенетических механизмов лечения, вовлечение больных в систему скрининга для раннего выявления заболевания и подбора оптимальных методов тактики, разработка системы профилактики опасных факторов, вызывающих осложнения сахарного диабета, совершенствование мероприятий, направленных на улучшение здоровья и качества жизни человека.

По результатам исследований многих ученых, когда организм находится в здоровом состоянии, компоненты комплемента в плазме неактивны. При попадании в организм болезнетворных микробов, бактерий и вирусов компоненты становятся активными.

Хотя диабетическая полинейропатия не считается демиелинизирующей нейропатией, шванновские клетки становятся мишенью в результате хронической гипергликемии. Поэтому у больных с тяжелыми формами диабетической нейропатии наблюдаются признаки демиелинизации

[Martianez T., Lamarca A., Casals N., et al., 2013]. Учитывая сильные взаимодействия между аксонами и шванновскими клетками, гипермолярное повреждение шванновских клеток может привести к нескольким изменениям в аксоне. Например, шванновские клетки играют важную роль в регуляции цитоскелетных свойств аксонов, включая локализацию белков в узлах Ранве и скорость транспорта в аксонах [Pan, S. & Chan, J. R., 2017]. Дегенерация системы цитоскелета вследствие кровообращения и обмена веществ между шванновскими клетками и аксонами, в результате истончения и склероза эпинеурия в дистальных аксонах, нарушения внутриаксонной трансляции мРНК рибосом из шванновских клеток в аксоны, а также липофусциноза тел нейронов наблюдаются периваскулярные и перичеллюлярные отеки. Все эти изменения в конечном итоге приводят к демиелинизации [Feldman, E. L., Nave, K. A., Jensen, T. S., et al., 2017].

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) началась с тяжелого острого респираторного синдрома и вызвала полноценную глобальную пандемию в 2020 году [57,89]. Результаты исследования показали, что у мужчин заболевание протекает тяжелее, чем у женщин, а уровень смертности у мужчин на 20% выше, чем у женщин. У мужчин самый высокий риск смерти от COVID-19 приходится на возраст около 50 лет, при этом уровень смертности в Китае составляет 2,8% для мужчин и 1,7% для женщин. В Европе 57% заразившихся Covid-19 были мужчинами, из них пришлось 72% смертей. Однако заболеваемость вирусом несколько различается в зависимости от пола, в соотношении 1:09 [Pitocco D., Viti L., Santoliquido A., 2021].

У пациентов, перенесших на COVID-19, наблюдаются некоторая степень энцефалопатии, признаки поражения периферической нервной системы. Учитывая большое количество людей, инфицированных SARS-COV-2, необходимо учитывать аутоиммунные изменения в нервной системе в ближайшем будущем, а также относительное увеличение компонентов комплемента. Отсутствие научных исследований в этом направлении требует дополнительных исследований.

На сегодняшний день выделяют три основные группы неврологических осложнений, связанных с COVID-19: 1. Поражение центральной нервной системы. 2. Поражение периферической нервной системы 3. Поражение скелетных мышц.

Многие учёные проводили исследования по проблемам COVID-19 в нашей республике, и в ходе их исследований было установлено, что у пациентов с COVID-19 наблюдаются различные осложнения [World Health Organization Diabetes., 2022]. В своей научной работе исследователи глубоко изучили влияние инфекции COVID-19 на центральную нервную систему, включая цереброваскулярные заболевания и нейропсихологические расстройства [Pan, S. & Chan, J. R., 2017].

Сафаров К.К., 2022 г., в своей диссертации изучил аспекты клинко-патогенетической структуры нейропсихологических синдромов при Covid-19 с учетом гендерных различий. При определении нейропсихологических синдромов у больных коронавирусом установлено, что уровни астении повышались практически в одинаковой пропорции у представителей обоих полов, снижались умственная астения, работоспособность и мотивация. В результате наблюдения за больными коронавирусной инфекцией был разработан и внедрен в практику специальный алгоритм с целью профилактики психоэмоциональных и когнитивных нарушений с первых дней заболевания.

Как известно, каждое заболевание имеет свою историю развития, клинические признаки, течение и последствия. Сегодня новый зоонозный бетакоронавирус SARS-Cov-2, ставший причиной реальной гибели людей от атипичной пневмонии во многих странах мира, не только вызывает нарушения газообмена в альвеолах легких и усиление одышки, но и произошли также структурные повреждения ряда органов и систем, поддерживающих жизнедеятельность больного, в том числе повреждения головного и спинного мозга, вызвавшие смерть больных [National Center for Health Statistics., 2015].

Пандемия COVID-19 — это пандемия заболевания с синдромом тяжелой острой дыхательной недостаточности, вызванная коронавирусом SARS-Cov-2 [13]. Заболевание, которое впервые было зафиксировано в декабре 2019 года в китайском Ухане, 11 марта 2020 года было объявлено Всемирной организацией здравоохранения пандемией [Alberti P, Beretta S, Piatti M, 2020]. К 9 марта 2021 года вирусом заразились более 117 миллионов человек, проживающих в более чем 192 странах и территориях; От заболевания умерло более 2 600 000 человек, выздоровело более 66,3 млн человек [Angelidi A.M., Belanger M.J., Mantzoros C.S., 2020]. Пандемия вызвала ряд социально-экономических проблем во всем мире [Матмуродов Р.Ж., Умирова С.М., 2021], что привело к переносу или отмене спортивных и культурных мероприятий [Coronavirus disease 2019. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti. 15 March 2020], а также к беспокойству по поводу нехватки лекарств, электроники и продуктов питания [Coronavirus Update (Live)-Worldometer. ncov2019.live].

За два миллиона лет эволюции иммунная система человека научилась бороться с большинством известных инфекций. Но внезапно появившийся новый коронавирус застал иммунную систему человека врасплох – так что бороться с ним очень сложно, а вот подхватить вирус очень легко. Коронавирусы сравнивают с замаскированными мошенниками. Потому что кончик каждого его шипа притворяется молекулой полезного вещества, и «летающие» к нему клеточные рецепторы притягиваются к нему, в результате вирус распространяется по шипам в клетку. Вот как работает инфекция. Вирус, попадая в клетку, берет над ней контроль и начинает производить бесконечные копии самого себя вместо привычных для клетки белков. Таким образом, начинается цепная реакция, в результате которой клетка погибает. Следует отметить, что, несмотря на большой объем данных по проблеме неврологических проявлений COVID-19, многие публикации посвящены отдельным клиническим наблюдениям и не всегда отвечают методическим и методическим требованиям. Обоснованность предположений о

патогенетической связи между COVID-19 и его осложнениями, инфекцией SARS-CoV-2 и развившимися у пациента неврологическими заболеваниями и др [Dalakas MC., 2020].

Диабетические полиневропатии встречались у 36,5% мужчин и 63,5% женщин, при этом 44,0% пациентов с COVID-19 были мужчинами и 56,0% женщинами. Средний возраст больных в общей группе составил  $56,4 \pm 3,6$  года, в первой группе -  $55,2 \pm 5,4$  года, во второй группе -  $57,1 \pm 3,2$  года. Средний возраст пациентов мужского пола в первой группе составил  $51,1 \pm 4,7$  года, а у больных женского пола -  $57,7 \pm 6,1$  года, тогда как средний возраст пациентов мужского пола во второй группе составил  $53,9 \pm 5,3$  года, а женского пола -  $58,7 \pm 6$  лет. 4 года. Установлено, что длительность заболевания составила в первой группе  $10,0 \pm 5,7$  года, у женщин  $9,2 \pm 3,8$  года и у мужчин  $11,3 \pm 4,7$  года, во второй группе  $9,4 \pm 4,6$  года, у женщин  $9,3 \pm 4,7$  и  $9,2 \pm 5,8$  лет у мужчин.

Полученные результаты показывают, что толчком к развитию диабетических полинейропатий является более высокое ожирение у женщин по сравнению с мужчинами и сравнительно большая длительность заболевания. Анализ лабораторных показателей в крови показывает, что количество глюкозы не является фактором риска, однако количество гликированного гемоглобина, общего холестерина, липопротеинов очень низкой плотности и глюкозы в моче может спровоцировать развитие полиневропатий.

Анализ показателей электронейромиографии (ЭНМГ) показал, что у 27 мужчин и 29 женщин основной группы обнаружено снижение скорости проведения по чувствительным нервным волокнам. У остальных 5 мужчин и 8 женщин были повреждены двигательные нервные волокна, а сенсомоторные нарушения наблюдались у 2 мужчин и 3 женщин, табл. 2. При диабетической полинейропатии было обнаружено, что сенсорные полиневропатии встречаются чаще, чем моторные и сенсомоторные полинейропатии, и это согласуется с лабораторными результатами.

Одним из первых клинико-неврологических нарушений при диабетических полинейропатиях является нарушение поверхностных, а постепенно и глубоких чувств. При анализе поверхностных и глубоких сенсорных нарушений у пациентов с COVID-19 и без него, глубокие сенсорные нарушения в виде ощущения вибрации чаще встречались у пациентов с COVID-19. Мы обнаружили, что у 18 (36%) пациентов с ДПН, перенесших COVID-19, наблюдалось нарушение ощущения глубины, тогда как у 17 (37%) пациентов, не перенесших COVID-19, наблюдалось снижение температурной чувствительности. Известно, что у больных ДПН сначала нарушается поверхностная чувствительность по «перчаточному» и «носочному» типу, а затем нарушается глубокая чувствительность. Но в результате наших наблюдений выяснилось, что из-за повреждений, вызванных коронавирусной инфекцией, быстро наступают глубокие сенсорные нарушения.

Для изучения особенностей клинического течения диабетических полинейропатий использовали TSS-шкалу общей (общей) неврологической симптоматики, NSS-шкалу неврологической симптоматики, NDS - шкалы расчета диабетической дисфункции. Используя эти шкалы, сравнивали уровни тяжести ДПН в обеих группах.

Затем мы провели ЭНМГ у 55 (n = 25) пациентов с ДПН перенесших COVID-19 и пациентов без ДПН (n = 30) перенесших COVID-19. Анализ параметров ЭНМГ показал, что из 25 (100%) пациентов с COVID-19 у 13 (52%) наблюдались сенсомоторные нарушения, у 5 (20%) — сенсорные и у 7 (28%) — двигательные нарушения проводимости. У лиц с ДПН, не перенесших COVID-19, эти показатели были следующими: из 30 (100%) пациентов сенсорные были у 14 (47%), сенсомоторные - у 9 (30%), двигательные - у 7 (23%) нервных волокон. Видно, что заражение COVID-19 вызывает быстрое повреждение не только чувствительных нервных волокон, но и двигательных волокон.

Диабетические полинейропатии чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, у пациентов с COVID-19 и без него, и это может быть связано с дисгормональным дисбалансом. Сенсорные полинейропатии преобладают на ранних стадиях у пациентов без COVID-19, тогда как сенсомоторные и двигательные нарушения преобладают у пациентов с COVID-19. При оценке тяжести ДПН у больных COVID-19 по шкалам TSS, NSS и NDS и показателям ЭНМГ она неразрывно связана с периодом после заражения коронавирусом по сравнению со сроком 1-3 мес. , более высокие степени тяжести преобладают в период 7-10. При сравнении клинических проявлений полиневропатий у пациентов с COVID-19 преобладали вегетативные полинейропатии, которые могут проявляться в течение 4-10 месяцев. При оценке качества жизни пациентов по 5 баллам наличие и частота проблем высокой значимости у пациентов с COVID-19 отмечается по баллам «боль/дискомфорт» и «депрессия-тревога». Пациенты с COVID-19 имеют более низкие показатели качества жизни по сравнению с пациентами, у которых не переносивших COVID-19.

## ВЫВОДЫ

1. Клиническое течение диабетических полинейропатий у больных перенесших COVID-19 имеет свои особенности и зависит от возраста, пола, клинических форм заболевания, степени тяжести, а также длительности периода после заражения коронавирусом. В период 1-3 мес после заражения коронавирусной инфекцией двигательные и сенсомоторные клинические формы заболевания протекают тяжелее у женщин (56,5%) по сравнению с мужчинами (43,5%) в возрасте 45-59 лет ( $r=0,6$ )  $p\leq 0,05$ .

2. При диабетических полинейропатиях у больных перенесших коронавирус компонент комплемента C3 в сыворотке крови имеет правильную корреляцию с изменениями количества гликированного гемоглобина, триглицеридов, общего холестерина и липопротеинов очень низкой плотности. В нейрофизиологических ЭНМГ исследованиях СРВ, амплитуда М-ответа, резидуальная латентность, порог вызванного М-ответа достоверно различаются у пациентов перенесших и неперенесших COVID-19 и эта разница имеет правильную корреляцию с изменением количества компонента комплемента C3 в сыворотке крови больных ( $R=0,95$ )  $p<0,001$ .

3. Учитывая особенности клинического течения диабетических полинейропатий у больных перенесших коронавирус, необходимо дифференцированно подходить к ним по специальному критерию. Наблюдение за пациентами на основе данного алгоритма приводит к улучшению качества их жизни, а также снижению случаев инвалидности и устранению социально-экономических проблем.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Большое значение в практике врачей общей практики и неврологи имеет разработка критериев ранней диагностики и создание специальных критериев, основанных на изучении клинико-неврологических, биохимических и нейрофизиологических особенностей диабетических полинейропатий у пациентов СД 2 типа перенесших коронавирус.

2. Углубленное изучение факторов, влияющих на качество жизни больных диабетической полинейропатией, перенесших коронавирус, во многом поможет устранить социально-экономическую проблему.

3. Постоянной программой в клинике в практике неврологов служат разработанные на основе результатов исследования критерии, особенности клинического течения диабетических полинейропатий у больных СД 2 типа, переносивших коронавирус, критерии раннего выявления заболеваний и принципы дифференцированного подхода.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиферова В.М., Цыренжапова Р.Б., Столярова В.А. Современные подходы в ранней диагностике диабетической нейропатии // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - Т. 26. - № 4. - Вып. 2. - С. 28-35.
2. Ахмеджанова Л. Т. По материалам XXII международной конференции по диабетической полиневропатии «нейродиаб» (27-30 сентября 2012 г., Дрезден, Германия) // Неврологический журнал. 2012. Т. 17, №24. С. 48-51.
3. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика. 2020;11(2):60–80.
4. Бирюкова, Е.В. Диабетическая полинейропатия: чего мы достигли в понимании проблемы? / Е.В. Бирюкова, Е.С. Ганненкова, И.В. Соловьева // Регулярные выпуски «РМЖ». - №1. - 2020. - С. 14-19
5. Голова К.А. Периферическая невропатия: патогенетические механизмы и альтернативные методы лечения. Альтерн. Мед. 2016 , 11 , 294-329 .
6. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Вознюк И.А., Лащ Н.Ю., Сиверцева С.А., Спирин Н.Н., Шамалов Н.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120:6:7-16.
7. Давидов Н.Р., Виноградов О.И., Гороховатский Ю.И., Кузнецов А.Н. Полиневропатия критических состояний: причины, диагностика, подходы к лечению и профилактике. Неврологический журнал. 2016;21(1):48-55.
8. Данилов А.Б., Пчелинцев М.В., Наумов А.В. Болевые синдромы в неврологии. Диагностика и терапия. Современные подходы // Эффективная фармакотерапия. Неврология. - 2016. - № 2 (9).

9. Дзяк Л.А., Зозуля О.А. Диабетическая полинейропатия (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение) // Международный неврологический журнал. - 2008. - № 4(20).

10. Дранник Г.Н., Майданник В.Г. Роль системы комплемента в физиологических и патологических реакциях организма. Врачеб.дело. 1989; (4): 69-73.

11. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Левин О.С., Хатькова С.Е., Хасанова Д.Р., Янишевский С.Н., Даминов В.Д., Васенина Е.Е., Гуркина М.В. Актуальные вопросы реабилитации пациентов с инсультом на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Резолюция совета экспертов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120:8-2:81-87.

12. Иммунология: учебник / А. А. Ярилин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.

13. Калашников А.И., Чобитько В.Г., Максимова О.В., Родионова Т.И. Факторы риска диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом типа 1 // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2012. - Т. 8. - № 2. - С. 442-445.

14. Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях: руководство для врачей. - М.: МИА, 2009. - 488 с

15. Камчатнов П.Р. Нейропатическая боль: проблемы и решения // Фармацевтический вестник. - 2007. - № 30.

16. Камчатнов П.Р., Кабанов А.А., Ханмурзаева С.Б., Чугунов А.В., Ханмурзаева Н.Б. Применение карницетина у пациентов с диабетической полиневропатией. Consilium Medicum. 2017;2:136-140.

17. Копишинская С. В., Жаринова Н. О., Величко И. А. и др. Основные принципы ведения неврологических пациентов в период пандемии COVID-19. Нервно-мышечные болезни 2020; 10(1):31–42.

18. Левин О.С. Полиневропатии. Клиническое руководство. М.: Медицинское информационное агентство; 2016:486.

19. Луис Мигель Торрес Моррера, Франсиско Арагон Посе. Анальгетическое направление при лечении нейромышечной патологии // НейроNEWS: психоневрология и нейропсихиатрия. - 2012. - № 8(43).

20. Магалов Ш.И., Мамедгасанов Р.М., Халилова Д.М. Нуклео ц.м.ф. форте в лечении диабетической полинейропатии [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://b-pharma.com.ua/index.php/lechenie-diabeticheskoy-polinejropatii>. 2010. - 528 с.

21. Маслова О.В., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений // Сахарный диабет. - 2011. - № 3. - С. 6-11

22. Матвиенко Ю.А., Боженко Н.Л. Нейропатия лицевого нерва. Обзор проблемы // Медицина світу. - 2008.

23. Матмуродов Р.Ж., Умирова С.М. Коронавирус инфекциясининг диабетик полинейропатия ривожланишидаги роли ва унинг комплемент тизимига таъсири. Тошкент-2021. Биомедицина ва амалиёт журнали 6 жилд, 3 сон, 256 бет.

24. Матмуродов Р.Ж., Умирова С.М. Результаты применения комбилепена табса в лечении диабетической полинейропатии у лиц молодого возраста. Journal of cardiorespiratory research. №SI-1 (2021)/187р.

25. Мейл, Д. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройтт/Пер. с англ. -М.: Логосфера, 2007. - 568 с.: ил.

26. Міжнародний неврологічний журнал 8 (94) 2017 Роль пиримидиновых нуклеотидов в терапии периферических нейропатий различной этиологии

27. Морган Б.П., Гаске П. Биосинтез внепеченочного компонента: где, когда и почему? Клин Эксп Иммунол .2003; 107 : 1–7.

28. Моргоева Ф.Э., Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности Актовегина // РМЖ. - 2005. - Том 13, № 6. - С. 1-3.

29. Недосугова Л.В. Патогенез, клинические проявления, подходы к лечению диабетической полинейропатии // Медицинский совет. 2013. № 12. С.

43-49. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1072 с.

30. Нестерова М.В., Галкин В.В. Эффективность препаратов тиоктовой кислоты в лечении диабетической полиневропатии // Медицинский совет. - 2015. - № 5. - С. 94-99

31. Овсепян М.Р., Бояджян А.С., Оганесян Л.П., Мамиконян А.А., Геворкян А.А. Активация системы комплемента по классическому и альтернативному пути при длительном течении сахарного диабета 2-го типа // Проблемы эндокринологии (Москва). - 2006 (6). - С. 14-17.

32. Одинцов Ю.Н., Перельмутер В.М. Биологические функции комплемента. Бюллетень сибирской медицины. 2007; (2):72-82.

33. П.В. Колхир. Доказательная аллергология-иммунология. - М.: Практическая медицина, 2021

34. Пассвелл Дж. Х., Шрейнер Г. Ф., Ветсел Р. А., Колтен Х. Р. Экспрессия гена комплемента в печеночных и внепеченочных тканях линий мышей NZB и NZB x W (F1) . Иммунология . 2009; 71 : 290-294.

35. Путилина М.В., Вечорко В.И., Гришин Д.В., Сидельникова Л.В. Острые нарушения мозгового кровообращения, ассоциированные с коронавирусной инфекцией SARS-COV-2 (COVID-19). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120:12:109-117.

36. Рачин А.П. Хроническая боль: от патогенеза к инновационному лечению // РМЖ. - 2017. - № 9. - С. 625-631.

37. Ридер Ф.К., Лебедева А.В., Мкртчян В.Р., Гехт А.Б. Эпилепсия и COVID-19: ведение больных и оптимизация противосудорожной терапии в условиях пандемии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120:10:100-107.

38. Садырин, А.В. Диабетическая полинейропатия: вопросы патогенеза и возможности лечения / А.В. Садырин, М.И. Карпова, М.В. Долганов // РМЖ. 2016. - № 1. - С. 47-50

39. Сидоров П.И., Совершаева Е.П. Синергетическая биопсихосоциодуховная концепция ментальной эпидемии сахарного диабета // Экология человека. - 2015. - № 8. - С. 38-47.

40. Строков И.А., Мельниченко Г.А., Альбекова Ж.С. и др. Распространенность и факторы риска развития диабетической полинейропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа // Нервно-мышечные болезни. - 2012. - № 1. - С. 25-31

41. Федорова О.А. Нейропатическая боль. Клиническая эффективность габапентина в качестве препарата 1-й линии // Український медичний часопис. - 2013. - № 5 (97).

42. Фокина, А.С. Диагностика диабетической периферической нейропатии. Методы ее раннего выявления / А.С. Фокина, И.А. Строков, Т.А. Демура // РМЖ. 2017. - № 9. - С. 572-578.

43. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. Учебник. – 3-е изд., М., Медицина, 2010. – 752 с. – [с. 111 - 168].

44. Хорева О.В., Артемова Н.А., Хорева Е.А. Диабетическая полинейропатия Современные проблемы науки и образования. - 2017. - № 3 С. 83-89.

45. Цинь Х, Голдфайн А., Крумрей Н. и др. Инактивация гликирования регуляторного белка комплемента CD59: возможная роль в патогенезе сосудистых осложнений диабета человека. Диабет . 2004; 53 : 2653-2661.

46. Чухловина М.Л., Чухловин А.А. Особенности диагностики и лечения диабетической полиневропатии у пациентов старших возрастных групп. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119:6:42-46.

47. Шавловская О.А. Использование витаминов группы В в комплексной терапии болевых синдромов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117:9:118-123.

48. Шупер В.А., Тедеева М.К., Красная Ю.В., Шупер С.В. Комплексная терапия диабетической периферической полинейропатии// Всеукраинск. мед. альманах. - 2015. - Т.8 - №3. - С.26-30.

49. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P, et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(4):e741.

50. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes - 2018. // *Diabetes Care.* 2018.- 41(Suppl 1). - P. 13-27.

51. Ang L., Jaiswal M., Martin C., Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep.* 2014;14(9):528.

52. Angelidi A.M., Belanger M.J., Mantzoros C.S. COVID-19 and diabetes mellitus: what we know, how our patients should be treated now, and what should happen next. *Metabolism* 2020; 107: 154245, <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154245>.

53. Arabi YM, Harthi A, Hussein J, et al. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV) Infection. 2015;43(4):495–501.

54. Azmi S, Alam U, Burgess J, Malik RA. State-of-the-art pharmacotherapy for diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(1):55-68.

55. Bariş N., Erdogan M., Sezer E., Saygili F., Mert Ozgönül A., Turgan N., Ersöz B. Alterations in L-arginine and inflammatory markers in type 2 diabetic patients with and without microalbuminuria // *Acta Diabetol.* - 22. 2009. - V. 46 (4). - P. 309-316.

56. Bindom S.M., Lazartigues E. The sweeter side of ACE2: physiological evidence for a role in diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302: 193-202.

57. Biryukova E.V., Gannenkova E.S., Soloveva I.V. Diabetic polyneuropathy: what have we achieved in understanding the problem? *RMJ.* 2020;28(1):14-19.

58. Boyle, J. P., Thompson, T. J., Gregg, E. W., Barker, L. E. & Williamson, D. F. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Popul. Health Metr.* 8, 29 (2010).

59. Çakici, N. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy / N. Çakici, T.M. Fakkal, J.W. van Neck, A.P. Verhagen, J.H. Coert // *Diabet Med.* 2016. – 33(11). – P. 1466-1476.

60. Callaghan, B. C., Price, R. S., Chen, K. S. & Feldman, E. L. The importance of rare subtypes in diagnosis and treatment of peripheral neuropathy: a review. *JAMA Neurol.* 72, 1510–1518 (2015).

61. Cariou B., Hadjadj S., Wargny M., et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020;63(8):1500–1515

62. Carter, 2012) Carter, A.M., 2012. Complement activation: an emerging player in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Scientifica (Cairo)* 2012, 402783.

63. Castellon B.W. Blinded, randomized, placebo-controlled study of the effect of cytidine monophosphate-Nucleo CMP on facial paralysis a frigore [Article in Spanish] *Clinical Hospital Physiotherapy Service.* - La Paz, 2011. - P. 59.

64. Chen D, Zhou H, Yang Y, Chunguang YZ, Jaly X The adverse effects of novel coronavirus on diabetic foot patients: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(43):e22758.

65. Collins, M.P., Periquet-Collins, I., Sahenk, Z., Kissel, J.T., 2010. Direct immunofluorescence in vasculitic neuropathy: specificity of vascular immune deposits. *Muscle Nerve* 42, 62-69.

66. Comi G. et al. and the Italian Diabetic Nephropathy Committee. The Italian multicenter study on the prevalence of distal symmetric polyneuropathy: correlation between clinical variables and nerve conduction parameters // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* — 2009. — Vol. 50. — P. 546-552.

67. "Coronavirus Cancellations: An Updating List". The New York Times. 16 March 2020.
68. Coronavirus disease 2019. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti. 15 March 2020.
69. Coronavirus Update (Live)-Worldometer. ncov2019.live.
70. Dalakas MC. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offspring. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(5):e781.
71. De Mora E., Monfort R. Estudio multicentrico de una asociacion de nucleotidos en el tratamiento del dolor neuromuscular // *Phronesis.* - 2011. -12 (1). - 46-50.
72. Deng S.Q., Peng H.J. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Clin Med* 2020; 9 (2): 575.
73. Divani AA, Andalib S, Biller J, Napoli DM, Moghimi N, Rubinos CA, et al. Central nervous system manifestations associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20(12):60.
74. Dubey MJ, Ghosh R, Chatterjee S, Biswas P, Chatterjee S, Dubey S. COVID-19 and addiction. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):817-823.
75. Dunnigan, S. K. et al. Conduction slowing in diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 36, 3684–3690 (2013).
76. Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H. et al. Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity // *Diabetes Metab Res Rev.* P. 255-278/2011
77. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, Alijotas-Reig J, Zinserling V, Semenova N, Amital H, Shoenfeld Y. COVID-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102597.
78. Espindola OM, Brandao CO, Gomes YCP, Siqueira M, Soares CN, Lima MAS. Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with COVID-

19 and insights into mechanisms of disease development. *IntJ Infect Dis.* 2021;102:155-162.

79. Eva L. Feldman, Brian C. Callaghan, Rodica Pop-Busui, Douglas W. Zochodne, Douglas E. Wright, David L. Bennett, Vera Bril, James W. Russell & Vijay Viswanathan *Nature Reviews Disease Primers* volume 5, Article number: 41 (2019).

80. Feldman, E. L., Nave, K. A., Jensen, T. S. & Bennett, D. L. H. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron* 93, 1296–1313 (2017).

81. Filatov A., Sharma P., Hindi F., et al. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus.* 2020.

82. Finsterer J, Scorza FA, Fiorini AC. SARS-CoV-2-associated Guillain-Barre syndrome in 62 patients. *Eur J Neurol.* 2021;28(1):10-12.

83. Franke C, Ferse C, Kreye J, Reincke SM, Sanchez-Sendin E, Rocco A, Steinbrenner M, Angermair S, Treskatsch S, Zickler D, Eckardt K-U, Dersch R, Hosp J, Audebert HJ, Endres M, Ploner JC, Prus H. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun.* 2021 Mar;93:415-419. Available online 24 December 2020.

84. Gallai V., Mazzotta G., Montesi S., Sarchielli P., Del Gatto F. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study // *Acta Neurol. Scand.* - 2016. - 86. - 3-7.

85. Gerl V.B., Bohl J., Pitz S., Stoffelns B., Pfeiffer N., Bhakdi S. Extensive deposits of complement C3d and C5b-9 in the choriocapillaris of eyes of patients with diabetic retinopathy // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* - 2002. - V.43 (4). - P. 1 104-1 108.

86. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-1305.

87. Greene D.A., Stevens M.J., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: scope of the syndrome // *Am. J. Med.* - 2009. - Vol. 107. - P. 2-8.

88. Gummy, L. F., Bampton, E. T. & Tolkovsky, A. M. Hyperglycaemia inhibits Schwann cell proliferation and migration and restricts regeneration of axons and Schwann cells from adult murine DRG. *Mol. Cell Neurosci.* 37, 298–311 (2008).

89. H.M. Khalimova., Z.Yu. Khalimova., A.A. Khodjimetov., R.J. Matmurodov., S.M. Umirova. The role and significance of complement C3 factor in the clinical course of diabetic polyneuropathy. *American journal of medicine and medical sciences* 2022, 12(11): 1166-1170

90. Hays A.P. Local activation of the complement system in endoneurial microvessels of diabetic neuropathy // *Acta Neuropathol.* - 2000. - V. 99 (1). - P. 55-62.

91. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: what we know? *J Med Virol.* 2020;92(7):719–25.

92. Hedding-Eckerich. Treatment of peripheral nerve damage with pyrimidine nucleotides: results of a retrospective analysis of data on more than 2000 outpatient cases [Article in German] // *Der. Allgemeinarzt.* - 2001. - 16. - 2-7.

93. Here Comes the Coronavirus Pandemic: Now, after many fire drills, the world may be facing a real fire". *The New York Times.* 29 February 2020.

94. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.

95. Huang Y., Smith C.A., Song H., Morgan B.P., Abagyan R. Tomlinson S. Insights into the human CD59 complement binding interface toward engineering new therapeutics // *J. Biol. Chem.* - 2005. - V. 280 (40). -P. 34073-34079.

96. Huysman E., Mathieu C. Diabetes and peripheral vascular disease // *Acta Chir. Belg.* - 2009. - V. 109 (5). - P. 587-594.

97. Ibrahim A., Jude E., Langton K. et al. *IDF Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot – 2017.*

98. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas - 8th edition: key messages.* IDF <https://diabetes atlas.org/key-messages.html> (2019)

99. Jaly I, Iyengar K, Bahl S, Hughes T, Vaishy R. Redefining diabetic foot disease management service during COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):833-838.
100. Jayabalan B., Low L.L. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J.* 2016;57(2):55–59.
101. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1618–1620.
102. Juster-Switlyk K., Smith A.G. Updates in diabetic peripheral neuropathy // F1000 Res. 2016. (F1000 Faculty Rev): 738. eCollection 2016. Available at: <http://f1000research.com/articles/5-738/v1>. (Accessed 01 August 2016).
103. Kaida K, Kusunoki S. Antibodies to gangliosides and ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: mini-review. *J Neuroimmunol.* 2010;223:5–12.
104. Kaneto H., Matsuoka T.A., Nakatani Y., Kawamori D., Miyatsuka T., Matsuhisa M., Yamasaki Y. Oxidative stress, ER stress, and the JNK pathway in type 2 diabetes // *J. Mol. Med.* - 2005. - V.83 (6). - P. 429-439. 25.
105. Karin M. JNK1 in hematopoietically derived cells contributes to diet-induced inflammation and insulin resistance without affecting obesity // *Cell Metab.* - 2007. - V. 6 (5). - P. 386-397.
106. Keller E, Brandi G, Winklhofer S, Imbach LL, Kirschenbaum D, Frontzek K, La Steiger P, Dietler S, Haeberlin M, Willms J, Porta F, Waeckerlin A, Huber M, Abela IA, Lutterotti A, Stippich C, Globas C, Varga Z, Jelcic I. Large and Small Cerebral Vessel Involvement in Severe COVID-19: Detailed Clinical Workup of a Case Series. *Stroke.* 2020;51(12):3719-3722.
107. Khalimova Kh.M., Umirova S.M., Matmurodov R.J., Clinical course characteristics of diabetic polyneuropathies in patients with coronavirus // *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, Vol.13. Special issue 02, 2022, 2420-2426 p.

108. Klein K.G. Assessment of nucleotides and vitamin B12 against a combination of B vitamins for the lumbar radicular irritation syndrome. [Article in German] *Biometrischer Bericht*. ANFOMED, Bericht, 2000 (unpublished).
109. Kretschmar C., Kaumeier S., Haase W. Medical treatment of alcoholic polyneuropathy. A randomised three-armed double-blind study comparing efficacy and tolerability of two vitamin B combinations and a nucleotide combination // *Fortschr. Med.* - 2006. - 32. - 439/53-443/57.
110. Lamarca A., Gella A., Martiane T., Segura M., Figueiro-Silva J., Grijota-Martinez C., Trullas R., Casals N. Uridine 5'-triphosphate promotes in vitro Schwannoma cell migration through matrix metalloproteinase-2 activation // *PLoS One.* - 2014. - 9 (6). - e98998.
111. Lauretti G.C., Omals M., Pereira A.C. et al. Clinical evaluation of the analgesic effect of the cytidine-uridine-hydroxocobalamin complex as a coadjuvant in the treatment of chronic neuropathic low back pain // *Column.* - 2004. - 3(2). - 73-6.
112. Laurinec K. Regeneration of peripheral nervous system in polyneuropathies [Article in German] // *Therapiewoche.* - 2007. - 37. - 1-11.
113. Leonhard SE. Diagnosis and management of Guillain-Barre syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(11):671-683.
114. Li K., Wohlford-Lenane C., Perlman S., et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis.* 2016;213:712–722
115. Li Y.C., Bai W.Z., Hirano N., et al. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J Comp Neurol.* 2013;521:203–212.
116. 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;17(1):11–30.
117. Lippi A, Domingues R, Setz C, et al. SARS-CoV-2: at the crossroad between aging and neurodegeneration. *Mov Disord.* 2020;35(5):716–720.

118. Manganotti P, Bellavita G, D'Acunto L, Tommasini V, Fabris M, Sartori A, Bonzi L, Buoite Stella A, Pesavento V. Clinical neurophysiology and cerebrospinal liquor analysis to detect Guillain-Barre syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 patients: A case series. *J Med Virol.* 2021;93(2):766-774.
119. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1–9.
120. Martiane T., Carrascal M., Lamarca A., Segura M., Durany N., Masgrau R., Abian J., Gella A. UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganisation // *Proteomics.* - 2012. - 12 (1). - 145-56.
121. Martiane T., Lamarca A., Casals N., Gella A. N-cadherin expression is regulated by UTP in schwannoma cells // *Purinergic. Signal.* - 2013. - 9 (2). - 259-70.
122. Matsuda K., Park C.H., Sunden Y., et al. The vagus nerve is one route of transneuronal invasion for intranasally inoculated influenza A virus in mice. *Vet Pathol.* 2004;41:101–107
123. Mc Gonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102537.
124. McClafferty B, Umer I, Fye G, Kepko D, Kalayanamitra R, Shahid Z, Ramgobin D, Cai A, Groff A, Bhandari A, Aggarwal CS, Patel R, Bhatt D, Polimera H, Sahu N, Vunnam R, Golamari R, Kumar A, Jain R. Approach to critical illness myopathy and polyneuropathy in the older SARS-CoV-2 patients. *J Clin Neurosci.* 2020;79:241-245.
125. Melton U., Duck P.J., Thomas P.K. In *Diabetic Neuropathy Epidemiology.* - 2009. – P. 259-278.

126. Mizisin, A. P., Shelton, G. D., Wagner, S., Rusbridge, C. & Powell, H. C. Myelin splitting, Schwann cell injury and demyelination in feline diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol.* 95, 171–174 (2008).
127. Morgan BP, Harris CL. Регуляторные белки комплемента . Лондон, Великобритания: Academic Press; 2009.
128. Moriguchi T., Harii N., Goto J., et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020
129. Moro E. , Deuschl G., de Visser M. , Muresanu D. et al. A Call From the European Academy of Neurology on COVID-19. *Lancet Neurol.*, 2020; 19(6):482.
130. Müller D. Treatment of neuropathic pain syndromes results of an open study of the efficacy of a preparation based on pyrimidine nucleotides. Urban & Vogel, Medien und Medizin Verlagsgesellschaft mbH&Co.KG, Munich, Year 120, No. IV/2002.
131. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2005 with Chartbook on Trends in the Health of Americans. - Hyattsville, Maryland, 2005.
132. Needham E, Newcombe V, Michell A, Thornton R, Grainger A, Anwar F, et al. Mononeuritis multiplex: an unexpectedly frequent feature of severe COVID-19. *Journal of Neurology.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10321-8>.
133. Neuropathic pain (PDF Download Available). Available from: [https://www.researchgate.net/publication/284609407 Neuropathic pain](https://www.researchgate.net/publication/284609407_Neuropathic_pain) [accessed Nov 25 2017]. 2018. - V. 46 (4). - P. 309-316.
134. Nevo Y, Ben-Zeev B, Tabib A, et al. CD59 deficiency is associated with chronic hemolysis and childhood relapsing immune-mediated polyneuropathy. *Blood.* 2013;121:129–135
135. Nouchi A, Chastang J, Miyara M, Lejeune J, Soares A, Ibanez G. Prevalence of hyposmia and hypogeusia in 390 COVID-19 hospitalized patients and outpatients: a cross-sectional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;10:1-7.

136. Oh S.J. Clinical electromyography: nerve conduction studies. 3rd edn, 2003, New York, Lippincott Williams and Wilkins, pp. 848.
137. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*; 2020-5:46-83
138. Pan, S. & Chan, J. R. Regulation and dysregulation of axon infrastructure by myelinating glia. *J. Cell Biol.* 216, 3903–3916 (2017).
139. Pankiv V.I. Clinical experience of Nucleo CMP Forte use in diabetic polyneuropathy [Article in Ukrainian] // *Int. Journal Endocrinol.* - 2008. - 6. - 23-25. 63(1):22-30.
140. Patel K, Horak H, Tiryaki E. Diabetic neuropathies. *Muscle Nerve.* 2021-4-87-93;
141. Pino S.C., Kruger A.J., Bortell R. The role of innate immune pathways 20. in type 1 diabetes pathogenesis // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* - 2010. - V. 17 (2). - P. 126-130.
142. Pitocco D., Viti L., Santoliquido A., Tartaglione L., Di Leo M., Bianchi A. et al. Diabetic neuropathy: a risk factor for severe COVID-19? *Acta Diabetol.* 2021;58(5):669–670.
143. Printza A, Constantinidis J. The role of self-reported smell and taste disorders in suspected COVID-19. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(9):2625-2630.
144. Robinson CP, Busl KM. Neurologic manifestations of severe respiratory viral contagions. *Crit Care Explor.* 2020;2(4):e0107.
145. Román GC, Spencer PS, Reis J, et al. The neurology of COVID-19 revisited: a proposal from the environmental neurology specialty group of the world federation of neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci.* 2020;414:116884.
146. Rosoklija G.B., Dwork A.J., Younger D.S., Karlikaya G., P. Local activation of the complement system in endoneurial microvessels of diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol (Berl).* 2000;99:55–62

147. Scipioni, Jade (18 March 2020). Why there will soon be tons of toilet paper, and what food may be scarce, according to supply chain experts. CNBC.
148. Sellner J, Taba P, Öztürk S, Helbok R. The need for neurologists in the care of COVID-19 patients. *Eur J Neurol.* 2020;10.1111/ene.14257.
149. Sepehrinezhad A, Shahbazi A, Negah SS. COVID-19 virus may have neuroinvasive potential and cause neurological complications: a perspective review. *J Neurovirol.*2020;26(3):324-329.
150. Solinas G., Vilcu C., Neels J.G., Bandyopadhyay G.K., Luo J.L., Naugler W., Grivennikov S., Wynshaw-Boris A., Scadeng M., Olefsky J.M., Sturm E. Facial neuralgias: practical therapeutic study with a nucleotide-vitamin B12 combination [Article in German] // *Neurologie/Psychiatrie.* - 2018.
151. Stokov I.A., Fokina A.S., Stokov K.I., Drokonova O.O. Modern principles of diagnosis and treatment of diabetic polyneuropathy. *Medicsinskiy sovet - Medical Council.* 2014;(5):38–43.
152. Sugimoto K., Yasujima M., Yagihashi S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy // *Curr Pharm Des.* 2008. Vol.14 (10). P. 953-961.
153. Tabish, S. A. Is diabetes becoming the biggest epidemic of the twenty-first century? *Int. J. Health Sci. (Qassim)* 1, V–VIII (2007).
154. Tavakoli M., Asghar O., Alam U. et al. Novel insights on diagnosis, cause and treatment of diabetic neuropathy: focus on painful diabetic neuropathy // *Ther. Advanc. Endocrinol. Metabol.* 2010. P. 69–88.
155. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definition, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care.* - 2010. - № 33. - P. 2285-2293.
156. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G., Sindrup S.H., Perkins B.A., Baconja. et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus ecommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):629–638.

157. The Coronavirus Outbreak Could Disrupt the U.S. Drug Supply. Council on Foreign Relations. By Yanzhong Huang, CFR Expert March 5, 2020 2:26 pm (EST) <https://www.cfr.org/in-brief/coronavirus-disrupt-us-drug-supply-shortages-fda>.

158. Torrance N., Smith B., Bennett M., Lee A. The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey // *The Journal of Pain*. - 2006. - Vol. 7, № 4. - P. 281-289. type 2 diabetes // *J. Mol. Med.* - 2005. - V.83 (6). - P. 429-439. 25.

159. Tsai ST, Lu MK, San S, Tsai CH. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review. *Front Neurol.* 2020;11:498. doi: 10.3389/fneur.2020.00498.

160. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(9):1103-1104.

161. Vonck K, Garrez I, De Herdt V, et al. Neurological manifestations and neuroinvasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome Coronavirus Type 2. *Eur J Neurol.* 2020;10.1111/ene.14329.

162. Walker B.F. The prevalence of low back pain // *J. Spinal. Disorders.* - 2000. - № 13 (3).

163. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med.* 2011;344:1140–1144.

164. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020;92:568–76.

165. Wattig B., Schalow G., Madauss M., Heydenreich F., Warzok R., Cervos-Navarro J. Acceleration of nerve and muscle regeneration by administration of nucleotides - electrophysiological and morphometrical investigations // *Acta Histochem. Suppl.* - 2012. - 42. -333-9.

166. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11-mart 2020. Jahon sogʻliqni saqlash tashkiloti (11-mart 2020).(4)

167. World Health Organization. Diabetes. WHO <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (2018)
168. World Health Organization. Diabetes. WHO <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
169. Wu Z., Mc Googan 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*; 2020.2648.
170. Yang H., Sloan G., Ye Y., Wang S., Duan B., Tesfaye S., Gao L. New Perspective in Diabetic Neuropathy: From the Periphery to the Brain, a Call for Early Detection, and Precision Medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:929.
171. Yang J.K., Lin S.S., Ji X.J., Guo L.M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta DWHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11-mart 2020*. *Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (11-mart 2020/4)*
172. Yang Y, Zhong W, Tian Y, Xie C, Fu X, Zhou H. The effect of diabetes on mortality of COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(27):e20913.
173. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607–613.
174. Ziegler D., Keller J., Maier C., Pannek J. Diabetic neuropathy. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet Off J Ger Soc. Endocrinol Ge Diabet. Assoc.* 2014. – 122. – P. 406–415.
175. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys C2 and C3. *Pain Med*. 2009;10:393–400.
176. Zito A, Alfonsi E, Franciotta D, Todisco M, Gastaldi M, Cotta Ramusino M, et al. COVID-19 and Guillain-Barré syndrome: a case report and review of literature. *Front Neurol*. 2020;11:909.