

УДК 616.8:616.379-008.64:578.834.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.6.2021.243214>Паньків В.І. 

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Корекція неврологічних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2-го типу на етапі реабілітації після COVID-19

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(6):491-495. doi: 10.22141/2224-0721.17.6.2021.243214

Резюме. Попри те, що домінуючим клінічним виявом COVID-19 є захворювання дихальних шляхів, усе частіше спостерігається різна неврологічна симптоматика, зокрема, діабетична полінейропатія діагностується в більшій частині хворих на цукровий діабет, уражаючи великі й малі нервові волокна. Засоби, що традиційно застосовуються при нейропатичному болю (трициклічні антидепресанти, габапентиніди тощо), попри їх позитивну дію щодо усунення симптомів полінейропатії, часто викликають побічні ефекти й не впливають на регенерацію нервів. Протягом останнього десятиліття досить активно використовується група так званих нуклеотидів. Накопичуються додаткові відомості про ефекти цих препаратів і відбувається поступова трансформація їх складу. Так, останнім часом увага дослідників приділяється вивченню ефективності комбінації уридину, холіну, вітамінів групи В і фолієвої кислоти, для якої характерний досить високий профіль безпеки й регенеративний потенціал. В огляді висвітлено механізми дії і результати клінічного застосування цієї комбінації. Уридинмонофосфат, вітаміни групи В, фолієва кислота беруть участь у метаболічних процесах, підсилюючи регенерацію нервів. Це сприяє розвитку непрямого (вторинного) знеболюючого ефекту. Крім того, дані нових досліджень свідчать про здатність похідних уридинмонофосфату впливати на пуринергічні P2Y-рецептори, що обумовлює пряму знеболюючу й пряму регенеративну дію. У дослідженнях була продемонстрована клінічна ефективність зазначеної комбінації при основних видах периферичного нейропатичного болю. При цьому комбінація не викликала побічних ефектів і добре переносилася. Було відзначено зменшення або повну відміну прийому супутніх анальгетиків на тлі підвищення якості життя пацієнтів. Комбінація уридину, холіну, вітамінів групи В і фолієвої кислоти є досить ефективним доповненням до стандартної терапії периферичного нейропатичного болю різного генезу й реабілітації після перенесеного COVID-19.

Ключові слова: цукровий діабет; нейропатія; реабілітація; COVID-19

Нинішня пандемія коронавірусної хвороби, викликаної вірусом SARS-CoV-2 (COVID-19), є особливим викликом для людей із цукровим діабетом (ЦД). За цих умов ЦД набуває схильності до особливо тяжкого перебігу й подвоює ризик смерті від COVID-19 унаслідок ураження легень і серця. Крім того, хворі на ЦД часто страждають від супутніх захворювань, які ще більше погіршують клінічні результати [1]. У хворих на ЦД 2-го типу будь-якого віку частіше виникають серйозні ускладнення від COVID-19, зумовлюючи триваліше пе-

ребування в стаціонарі [1]. Хоча вірус головним чином викликає респіраторні ознаки й симптоми (кашель, лихоманка, задишка, інтерстиціальний інфільтрат при рентгенографії грудної клітки або комп'ютерній томографії легень), які значною мірою визначають тяжкість захворювання і ризик смерті, зареєстровано випадки, коли із самого початку хвороби відзначаються неврологічні симптоми (головний біль, аносмія, біль у м'язах, безсоння, сплутаність свідомості й брадифренія) незалежно від характеру перебігу COVID-19 [2].

 © 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Паньків Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: endocr@i.ua

For correspondence: Volodymyr Pankiv, MD, PhD, Professor, Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky Descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua

Full list of author information is available at the end of the article.

Доведено, що у хворих на ЦД з мікросудинними ускладненнями виникають більш серйозні ускладнення внаслідок COVID-19, при цьому ЦД — друга за частотою (30 %) патологія у хворих на COVID-19. У дослідженні CORONADO наявність мікросудинних ускладнень була незалежно пов'язана зі смертю протягом семи днів після надходження в стаціонар із приводу COVID-19 [3]. Один із 10 госпіталізованих хворих на COVID-19 із ЦД помер протягом тижня після надходження в стаціонар, а кожному п'ятому був потрібен апарат штучної вентиляції легень [3]. В іншому дослідженні пацієнти з ЦД і неконтрольованою гіперглікемією мали більше ніж у 4 рази вищі шанси померти від COVID-19 [4].

Попри те, що домінуючим клінічним виявом COVID-19 є захворювання дихальних шляхів, усе частіше діагностується різна неврологічна симптоматика. Так, порушення смаку й запаху чи їх спотворене сприйняття досягає в країнах Євросоюзу 88,0 % [5]. Крім того, відзначаються астенія (слабкість, зниження толерантності до навантажень), порушення терморегуляції (озноб), погіршення й зниження пам'яті, запаморочення, нейросенсорна туговухість, тинітус, вестибулопатії, ураження окорухових нервів, сенсорні полінейропатії [6–8]. Навіть через декілька місяців після одужання в частини пацієнтів діагностують когнітивні порушення й психічні розлади. Серед основних скарг — м'язовий біль, погіршення пам'яті, депресії [9, 10].

Реабілітація дозволяє істотно знизити ризик розвитку негативних наслідків після перенесеного COVID-19, а також повернути колишню якість життя, покращити емоційний стан, настрої і працездатність [11].

Як відомо, у більшій частині хворих на ЦД розвивається діабетична полінейропатія (ДПН), що вражає великі й малі нервові волокна [12]. Детальне вивчення механізмів ураження периферичної нервової системи при COVID-19 дозволяє обґрунтовано припускати, що імунні порушення відіграють ключову роль в ініціації і подальшому прогресуванні змін, викликаних ДПН [13]. З огляду на роль різних вітамінів в умовах норми і патології зрозумілий інтерес до вивчення особливостей їх обміну в пацієнтів з перенесеним COVID-19, а також можливостей корекції їх вмісту в організмі з метою покращання результатів захворювання [14]. Зазначений напрямок досліджень обґрунтований і перспективний, оскільки відома роль вітамінів, зокрема групи В, у функціонуванні периферичної нервової системи в нормальних умовах, а також їх позитивний вплив при різних захворюваннях [15]. Висловлено аргументоване припущення, що імунна відповідь певною мірою залежить від достатнього вмісту в організмі низки необхідних для його нормального функціонування речовин, зокрема вітамінів групи В. Дефіцит вітамінів може бути однією з причин порушення балансу прозапальних і проти-запальних цитокінів, зміни механізмів контролю таких епігенетичних факторів, як метилювання ДНК, модифікація гістона, посттрансляційна модифікація [16, 17].

Порушення вітамінного обміну особливе значення мають у пацієнтів із супутнім ЦД, при якому посилю-

ється дефіцит вітамінів або підвищується потреба в них. Як правило, порушення обміну вітамінів групи В відзначаються в пацієнтів похилого й старечого віку, вони мають потребу в додатковому надходженні вітамінів в організм.

Крім таких добре відомих наслідків дефіциту вітаміну В₁₂, як порушення структури й трофіки нервових клітин, шкідлива дія надмірного утворення гомоцистеїну, його роль у розвитку COVID-19 може бути пов'язана з імунними порушеннями. Так, було показано, що в умовах дефіциту вітаміну В₁₂ у людини спостерігаються лімфопенія, дисбаланс синтезу цитокінів та інші порушення імунного статусу [18, 19]. Також встановлено, що при ліквідації дефіциту вітаміну В₁₂ зазначені порушення регресують [20].

Ранні прояви ДПН зазвичай зумовлені ураженням сенсорних нервів і включають позитивні симптоми — біль, парестезії й дизестезії в дистальних відділах кінцівок. Часто першим симптомом є характерний нейропатичний пекучий, колючий, стріляючий біль. Терапія хронічного болю залишається складним завданням. Попри доволі широкий арсенал фармакологічних препаратів не так часто вдається досягти повного усунення болю в пацієнтів з ДПН. У той же час нерідко спостерігаються побічні ефекти. Тому пошук і розробка схем лікування ДПН, які б відзначалися підвищеною ефективністю і безпекою, є одним з актуальних питань. Останнім часом зі збільшенням кількості досліджень і зростанням доказової бази розглядається застосування препаратів, що містять нуклеотиди, а саме піримідинового ряду, як додаткової терапії в пацієнтів з нейропатіями [21].

Одним з представників піримідинових нуклеотидів є уридин, що входить до складу ДНК і має велике значення в клітинному метаболізмі й енергетичному обміні [22]. Уридин міститься в різних органах і тканинах людського організму, бере участь у біосинтезі різних нуклеїнових кислот і відіграє важливу роль у низці біохімічних реакцій. Крім цього, уридин і його похідні сприяють зменшенню цитотоксичності й покращують перебіг індукованого медикаментами стеатозу печінки. З уридину синтезується аденозинтрифосфат, цитидиндифосфат, що в подальшому приводить до утворення холіну й фосфоліпідів у центральній нервовій системі. Уридин виступає як нейротрансмітер, активуючи рецептори й даючи позитивні ефекти (у тому числі анагетичний) [23]. Крім синтезу фосфоліпідів, уридин також відіграє роль у механізмі нейропротекції.

Метаболізм уридину також залежить від гомеостазу глюкози й обміну ліпідів і амінокислот [22]. Уридин бере участь у переробці одного з найпоширеніших вуглеводів — галактози. Уридин — один з чотирьох основних компонентів рибонуклеїнової кислоти (РНК), однак у формі РНК в уридину практично відсутня біодоступність. В організмі людини він присутній у вигляді стабільних форм моно- або дифосфату, руйнується в печінці й шлунково-кишковому тракті, і, очевидно, саме тому споживання їжі вірогідно не підвищує рівень уридину в крові [23].

Різноманітна біологічна дія уридину в неврології. За рахунок взаємодії з P2Y₂-рецепторами й активації

фактора росту нервових волокон уридин сприяє росту аксонів, їх мієлінізації і збільшенню швидкості проведення нервового імпульсу [24]. Він виступає як транспортна молекула, за допомогою якої деякі сполуки можуть проникати в головний мозок в обхід гемато-енцефалічного бар'єра. Уридин є своєрідним поживним середовищем у складному процесі біосинтезу фосфоліпідів. І тут також спостерігається його взаємозв'язок з холіном. Даний процес можна коротко описати так: з уридину синтезується уридинтрифосфат, а потім цитидинтрифосфат, який при з'єднанні з фосфатхоліном утворює фосфоровмісні сполуки холіну або фосфоліпиди головного мозку [25]. Фосфоліпиди є структурним компонентом мембран дендритів. Таким чином уридин сприяє утворенню клітинних мембран нервової тканини. Він функціонально пов'язаний з рецепторами, що відповідають за ріст нейронів і їх диференціювання.

Доведено, що холін і уридин впливають на функціональний стан нервових клітин головного мозку при сумісному використанні. Уридин здатний підвищувати когнітивну діяльність, особливо у взаємодії з холіном. Це обумовлено як синтезом мембран нервових клітин, так і підтриманням синаптичної передачі сигналу між нейронами [26].

Важливим компонентом лікування периферичних нейропатій та усунення нейропатичного болю є відновлення мієлінової оболонки нервових волокон.

На сьогодні проведено низку досліджень, які демонструють ефективність препаратів, що містять нуклеотиди, у лікуванні ДПН. У відкритому проспективному мультицентровому дослідженні [27] проводилося вивчення ефективності комбінації уридинмонофосфату, фолієвої кислоти і вітамінів групи В стосовно впливу на больовий синдром у пацієнтів з периферичною нейропатією різного генезу. У дослідженні брали участь 212 пацієнтів (середній вік $59,0 \pm 14,4$ року). Під час дослідження разом із зазначеною комбінацією використовувалися базові препарати (нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), антиконвульсанти, антидепресанти тощо) з метою визначення зміни їх застосування в процесі лікування. Загальний бал за опитувальником для визначення нейропатичного компонента болю painDETECT на початку дослідження становив $17,5 \pm 5,7$. На 60-й день дослідження ця оцінка вірогідно знизилася до $8,8 \pm 5,2$ бала. Статистично вірогідне покращання спостерігалось щодо всіх трьох найчастіших видів болю — у попереку, при ішіасі й шийній радикулопатії. Слід підкреслити, що на початку дослідження пацієнти приймали переважно базові препарати. На 60-й день дослідження було відзначено зменшення їх прийому в 75,6 % пацієнтів при вірогідному зниженні таких відчуттів, як: пекучий біль, поколювання, простріл, оніміння. Побічних ефектів не було зареєстровано.

Ці ж автори [28] опублікували результати відкритого проспективного мультицентрового дослідження, проведеного в 34 клінічних центрах Португалії. Пацієнти приймали комбінацію уридинмонофосфату, фолієвої кислоти й вітаміну B_{12} в одній капсулі один раз на день протягом 60 днів. Загальний бал за опитувальником painDETECT на початку дослідження становив

$17,3 \pm 5,9$. На 60-й день дослідження ця оцінка статистично вірогідно знизилася до $10,3 \pm 6,1$ бала ($p < 0,001$). Також був зменшений або повністю відмінений прийом супутніх анальгетиків у 77,4 % пацієнтів (на початку дослідження 81,3 % хворих приймали базові препарати).

Оскільки уридин є ендogenous природною речовиною, що бере участь у багатьох процесах організму, у дослідженнях з його використанням не відзначаються серйозні побічні явища [29].

Як уже зазначалося, уридин, що міститься в їжі переважно у вигляді РНК, не має високої біодоступності. Тому немає відомостей про те, що будь-який вид їжі може значно вплинути на плазмовий рівень уридину [30]. Саме тому використання препаратів, що містять уридин у високих дозах, стає особливо значущим з урахуванням їх здатності створювати необхідні концентрації в плазмі крові.

Уридин є природним будівельним матеріалом, що сприяє регенерації нервових клітин, а додавання комбінації уридину, холіну, вітамінів групи В і фолієвої кислоти до основної терапії хронічного болю з проявами нейропатії сприяє нейрогенеративній, посиленню клітинного метаболізму, дає опосередкований противольовий ефект.

Уридинмонофосфат при пероральному використанні метаболізується в кишечнику й печінці до уридину і в такому вигляді надходить у системний кровотік. Після переходу з'єднати в нервові клітини до нього знову приєднуються один, два або три фосфати, утворюючи, відповідно, уридинмонофосфат, уридиндифосфат і уридинтрифосфат.

Сумісне використання уридину (у вигляді монофосфату) і ще одного нуклеотиду — холіну також збільшує кількість білків (синапсин-1, PSD-95), що локалізуються в пресинаптичній і постсинаптичній мембранах. Холін також бере участь у формуванні мембрани синапса. Це попередник нейротрансмітера ацетилхоліну й агоніст ацетилхолінових рецепторів. Як складова ліпопротеїнів холін задіяний у транспортуванні холестерину й жирів через клітинні мембрани, він індукуює метаболізм метильних груп, зумовлюючи зменшення вмісту гомоцистеїну в плазмі крові. Терапія холіном стимулює синтез і вивільнення ацетилхоліну, сприяючи холінергічній трансмісії [24]. Висунуто гіпотезу щодо потенційної нейропротекторної дії холіну при різних патологічних і/або непатологічних станах, в основі яких лежить процес запалення [27].

Вітаміни B_6 і B_{12} сприяють синтезу ендogenous холіну в печінці, але його необхідний рівень у пацієнтів з нейропатією можливо підтримувати тільки пероральним прийомом [31]. Тому пацієнти з цукровим діабетом і діабетичною полінейропатією потребують лікування зазначеною комбінацією. А у випадку COVID-19 нервова система пацієнтів із ЦД зазнає додаткового нищівного удару, і діабетична нейропатія проявляє себе повною мірою із симптомами, що вже потребують застосування нестероїдних протизапальних препаратів та ін. За таких умов особливо доречно говорити про ефективність і безпеку використання даної комбінації (уридин + інші компоненти) для зменшення або повної відмови від

НПЗП, оскільки всі активні речовини, які входять до її складу, підсилюють регенерацію пошкоджених нервових закінчень, що сприяє усуненню симптомів ДПН, таких як парестезії, біль, печіння тощо. Цій комбінації зазвичай не притаманні побічні ефекти, вона дає як знеболюючий, так і регенеративний ефект. Це вигідно відрізняє її від анальгетичних засобів першої лінії, що використовують для боротьби з нейропатичним болем.

Висновки

Курс реабілітації після COVID-19 потрібен майже всім пацієнтам незалежно від тяжкості перенесеної інфекції. Реабілітація на ранніх стадіях дозволяє істотно знизити ризик розвитку негативних наслідків після перенесеного COVID-19, а також повернути колишню якість життя, покращити емоційний стан, настрої і працездатність. Комплексне лікування з включенням природних нуклеотидів, що покращують нервову провідність, демонструє більш високу ефективність. У зв'язку з цим доцільним є призначення нуклеотиду уридину. Він рекомендується для лікування як безсимптомної діабетичної полінейропатії, так і полінейропатії, що проявляється відповідними симптомами, особливо в пацієнтів із цукровим діабетом на тлі перенесеної інфекції COVID-19. При цьому слід пам'ятати, що ефективність нуклеотиду уридину безпосередньо залежить від дози й тривалості лікування (чим вища доза уридину й тривалість застосування, тим вище ефективність терапії). Застосування уридину сприяє відновленню мієлінової оболонки нервів і покращанню нейрофізіологічних показників провідності. Завдяки додаванню комбінації уридину, холіну, вітамінів групи В і фолієвої кислоти до основної терапії хронічного болю з проявами нейропатії можна досягти зменшення кратності прийому і/або доз супутніх препаратів або повної їх відміни.

Оптимальне поєднання вищезазначених компонентів у достатній дозі, з одного боку, допомагає захистити організм від неврологічних ускладнень цукрового діабету (зокрема, діабетичної нейропатії, при цьому впливаючи навіть на рівень цукру в крові), а з іншого — покращує клінічну картину перебігу цукрового діабету на тлі COVID-19, що справляє негативний вплив на нервову систему пацієнта.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

References

1. Peric S, Stulnig TM. Diabetes and COVID-19: Disease-Management-People. *Wien Klin Wochenschr.* 2020 Jul;132(13-14):356-361. doi:10.1007/s00508-020-01672-3.
2. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand.* 2020 Jul;142(1):14-22. doi:10.1111/ane.13266.
3. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al; CORONADO investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020 Aug;63(8):1500-1515. doi:10.1007/s00125-020-05180-x.
4. Klonoff DC. The Coronavirus 2019 Pandemic and Diabetes: An International Perspective. *J Diabetes Sci Technol.* 2020 Jul;14(4):703-704. doi:10.1177/1932296820933075.
5. Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, et al. The Loss of Smell and Taste in the COVID-19 Outbreak: a Tale of Many Countries. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020 Aug 3;20(10):61. doi:10.1007/s11882-020-00961-1.
6. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris).* 2021 Jan-Feb;177(1-2):51-64. doi:10.1016/j.neurol.2020.10.001.
7. Garg RK. Spectrum of Neurological Manifestations in Covid-19: A Review. *Neurol India.* 2020 May-Jun;68(3):560-572. doi:10.4103/0028-3886.289000.
8. Abenza-Abildúa MJ, Ramírez-Prieto MT, Moreno-Zabaleta R, et al. Neurological complications in critical patients with COVID-19. *Neurologia (Engl Ed).* 2020 Nov-Dec;35(9):621-627. English, Spanish. doi:10.1016/j.nrl.2020.07.014.
9. Román GC, Spencer PS, Reis J, et al; WFN Environmental Neurology Specialty Group. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurologic registries. *J Neurol Sci.* 2020 Jul 15;414:116884. doi:10.1016/j.jns.2020.116884.
10. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2268-2270. doi:10.1056/NEJMc2008597.
11. Demeco A, Marotta N, Barletta M, et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review. *J Int Med Res.* 2020 Aug;48(8):300060520948382. doi:10.1177/0300060520948382.
12. Malik RA. Diabetic neuropathy: A focus on small fibres. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Mar;36 Suppl 1:e3255. doi:10.1002/dmrr.3255.
13. Dubbioso R, Nobile-Orazio E, Manganelli F, et al; SIN, SINC and ASNP. Dealing with immune-mediated neuropathies during COVID-19 outbreak: practical recommendations from the task force of the Italian Society of Neurology (SIN), the Italian Society of Clinical Neurophysiology (SINC) and the Italian Peripheral Nervous System Association (ASNP). *Neurol Sci.* 2020 Jun;41(6):1345-1348. doi:10.1007/s10072-020-04448-9.
14. Brugliera L, Spina A, Castellazzi P, et al. Nutritional management of COVID-19 patients in a rehabilitation unit. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Jun;74(6):860-863. doi:10.1038/s41430-020-0664-x.
15. Shakoor H, Feehan J, Mikkelsen K, et al. Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas.* 2021 Feb;144:108-111. doi:10.1016/j.maturitas.2020.08.007.
16. Alschuler L, Chiasson AM, Horwitz R, et al. Integrative medicine considerations for convalescence from mild-to-moderate COVID-19 disease. *Explore (NY).* 2020 Dec 23:S1550-8307(20)30417-1. doi:10.1016/j.explore.2020.12.005.
17. Wee AKH. COVID-19's toll on the elderly and those with diabetes mellitus - Is vitamin B12 deficiency an accomplice? *Med Hypotheses.* 2021 Jan;146:110374. doi:10.1016/j.mehy.2020.110374.
18. Kwok S, Adam S, Ho JH, et al. Obesity: A critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clin Obes.* 2020 Dec;10(6):e12403. doi:10.1111/cob.12403.
19. Ersöz A, Yılmaz TE. The association between micronutrient and hemogram values and prognostic factors in COVID-19 patients: A single-center experience from Turkey. *Int J Clin Pract.* 2021 Jun;75(6):e14078. doi:10.1111/ijcp.14078.

20. Gorji A, Khaleghi Ghadiri M. Potential roles of micronutrient deficiency and immune system dysfunction in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Nutrition*. 2021 Feb;82:111047. doi:10.1016/j.nut.2020.111047.

21. Acklin S, Xia F. The Role of Nucleotide Excision Repair in Cisplatin-Induced Peripheral Neuropathy: Mechanism, Prevention, and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 17;22(4):1975. doi:10.3390/ijms22041975.

22. Zhang Y, Guo S, Xie C, Fang J. Uridine Metabolism and Its Role in Glucose, Lipid, and Amino Acid Homeostasis. *Biomed Res Int*. 2020 Apr 14;2020:7091718. doi:10.1155/2020/7091718.

23. Srivastava R, Cao Z, Nedeva C, et al. BCL-2 family protein BOK is a positive regulator of uridine metabolism in mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Jul 30;116(31):15469-15474. doi:10.1073/pnas.1904523116.

24. Goldberg H, Mibielli MA, Nunes CP, et al. A double-blind,

randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. *J Pain Res*. 2017 Feb 15;10:397-404. doi:10.2147/JPR.S123045.

25. Baumel BS, Doraiswamy PM, Sabbagh M, Wurtman R. Potential Neuroregenerative and Neuroprotective Effects of Uridine/Choline-Enriched Multinutrient Dietary Intervention for Mild Cognitive Impairment: A Narrative Review. *Neurol Ther*. 2021 Jun;10(1):43-60. doi:10.1007/s40120-020-00227-y.

Отримано/Received 16.05.2021

Рецензовано/Revised 01.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 07.09.2021 ■

Information about author

Volodymyr Pankiv, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

V.I. Pankiv

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Treatment of neurological complications in patients with type 2 diabetes mellitus at the stage of rehabilitation after COVID-19

Abstract. Although the predominant clinical manifestation of COVID-19 is a respiratory disease, various neurological symptoms are increasingly being diagnosed, in particular, diabetic polyneuropathy is diagnosed in most patients with diabetes, affecting large and small nerve fibers. Drugs that are traditionally used for neuropathic pain (tricyclic antidepressants, gabapentinoids, etc.), despite their positive effect in eliminating the symptoms of polyneuropathy, often cause side effects and do not impact nerve regeneration. Over the last decade, a group of nucleotides has been used quite actively. Additional information on the effects of this group of drugs was accumulated and there is a gradual transformation, including their compositions. Thus, recently the attention of researchers has been devoted to the study of the effectiveness of the combination of uridine, choline, vitamins B₁, B₆, B₁₂, and folic acid, which is characterized by a fairly high safety profile and regenerative potential. The review highlights the mechanisms of action and results of clinical use of this

combination. Uridine monophosphate, B vitamins, folic acid are involved in metabolic processes, enhancing nerve regeneration. This contributes to the development of indirect (secondary) analgesic effect. In addition, the data of new studies indicate the ability of uridine monophosphate derivatives to impact purinergic P2Y receptors, which causes a direct analgesic and direct regenerative effect. Studies have demonstrated the clinical efficacy of this combination in the main types of peripheral neuropathic pain. The combination did not cause side effects and was well tolerated. There was a reduction or complete withdrawal of concomitant analgesics against the background of improving the quality of life of patients. The combination of uridine, choline, vitamin B₁, vitamin B₆, vitamin B₁₂, and folic acid is a very effective addition to the standard therapy of peripheral neuropathic pain of various genesis and rehabilitation after COVID-19.

Keywords: diabetes mellitus; neuropathies; rehabilitation; COVID-19