

Метаболический синдром и нейропатии: недооцененная проблема и пути ее решения

По материалам школы клинических нейронаук «Карпатские чтения-2016»

Одной из наиболее частых и хорошо известных врачам причин развития нейропатии является сахарный диабет. Однако далеко не все клиницисты знают, что к формированию этой патологии может приводить не только диабет, но и метаболический синдром (МС), даже если у пациента нет клинически явных нарушений углеводного обмена. О взаимосвязи МС и нейропатии, а также о современных возможностях патогенетической терапии этой неврологической патологии участникам конференции «Карпатские чтения-2016» рассказала заведующая кафедрой неврологии № 2 Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Елена Леонидовна Товажнянская.



Е.Л. Товажнянская

Метаболический синдром: что необходимо знать врачу любой специальности?

Метаболическим синдромом называют комплекс взаимосвязанных метаболических, гормональных и клинических нарушений, которые являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Основными компонентами МС считаются дислипемия (предиабет или сахарный диабет 2 типа), артериальная гипертензия, дислипидемия и абдоминальное ожирение, а пусковым фактором формирования этого «смертельного квартета» признаны **инсулинорезистентность и связанная с ней компенсаторная гиперинсулинемия**.

Следует отметить, что в международной классификации болезней 10 пересмотра не выделена отдельно такая нозологическая форма, как «метаболический синдром», поэтому формально он не должен фигурировать в диагнозе. Но это нисколько не умаляет клинической значимости этой проблемы, ведь МС — это не случайное сочетание нескольких болезней и метаболических нарушений, это сигнал для врача, указывающий на необходимость максимального пристального внимания к пациенту.

Стоит уточнить, что с проблемой МС должны быть хорошо знакомы не только терапевты, кардиологи и эндокринологи, но и врачи других специальностей, поскольку МС ассоциируется с поражением практически всех органов и систем человеческого организма. Так, **при МС повышен риск развития не только сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета, но и заболеваний нервной и пищеварительной систем, злокачественных новообразований, репродуктивных нарушений, тромбоэмболических осложнений и др.**

Важно помнить и о том, что распространенность МС в человеческой популяции чрезвычайно высока. По усредненным данным литературы он наблюдается не менее, чем у четверти взрослого населения планеты. С возрастом частота встречаемости МС еще больше возрастает, **достигая 40% и более в возрастной группе старше 40 лет**. В то же время в связи с ростом распространенности ожирения у детей и подростков проблема МС становится все более актуальной и в педиатрической практике.

В настоящее время известны такие факторы риска развития МС:

- неблагоприятная наследственность;
- малоподвижный образ жизни;
- переизбыток (высокое содержание жиров и рафинированных углеводов в рационе питания);
- вредные привычки (алкоголь, курение);
- климат (МС чаще встречается в широтах со значительной вариативностью температуры воздуха в течение года);
- возраст;
- прием препаратов-антагонистов инсулина (глюкагон, кортикостероиды, пероральные контрацептивы, тиреоидные гормоны);
- гормональные нарушения (гипотиреоз, у женщин повышенная выработка тестостерона и сниженная эстрогена, у мужчин — гипогонадизм);
- синдром апноэ во сне (вызывает кислородное голодание головного мозга, что усиливает выработку соматотропного гормона и способствует инсулинорезистентности).

Всем клиницистам следует помнить, что наиболее пристального внимания и обязательного скрининга на наличие МС требуют пациенты с абдоминальным ожирением.

Критерии диагностики МС, предложенные различными авторитетными медицинскими организациями, представлены в таблице.

Nota bene! Метаболический синдром и нейропатии

Нейропатии различного генеза являются одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии. Это патологическое состояние широко распространено в популяции и при этом имеет ряд серьезных неблагоприятных последствий для пациента:

- повышение риска образования трофических язв и ампутации нижних конечностей вследствие снижения чувствительности и вегетативно-трофических нарушений (особенно у пациентов с сахарным диабетом);
- нарушение двигательной активности вследствие периферических парезов;
- развитие сенсорной атаксии с высоким риском падений и травматизации;
- появление нейропатической боли, которая часто носит переносимый характер.

Это нарушает все виды активности пациента, существенно снижает качество его жизни, повышает риск госпитализации, инвалидизации и преждевременной смерти.

Что касается причин развития периферической нейропатии, то наиболее известными из них являются: сахарный диабет, алкоголизм, гипотиреоз, экзогенные интоксикации, патология почек и печени, дефицит витамина В₁₂, наследственность.

Первое место в приведенном списке заслуженно занимает сахарный диабет (СД), ведь его распространенность в общей популяции достигает 7-8%, а среди больных диабетом не менее чем половина (по некоторым данным до 90%) имеют диабетическую нейропатию. Пусковым фактором патологических изменений в нервных клетках и волокнах при СД выступает хроническая гипергликемия. Ее повреждающее действие опосредовано такими патогенетическими механизмами, как избыточное неферментативное гликозилирование белков, переключение на полиоловый путь обмена глюкозы с развитием отека нервных клеток, оксидантный стресс и др. Но не только гипергликемия выступает в качестве фактора поражения нервной системы при СД. Определенный вклад вносят и другие метаболические нарушения, сопровождающие СД, **в частности дислипидемия и инсулинорезистентность (рис. 1), а также артериальная гипертензия**. Эти факторы способствуют развитию эндотелиальной дисфункции и диабетической микроангиопатии с нарушением эндоневрального кровотока, а вследствие нарушения микроциркуляции в vasa nervorum развивается гипоксия нервов — одно из звеньев патогенеза диабетической нейропатии.

Поскольку СД 2 типа обычно диагностируют поздно, как правило, через несколько лет после его развития, то уже на момент его манифестации у значительного количества больных имеет место диабетическая нейропатия. Более того, согласно полученным несколько лет назад данным, риск периферической нейропатии повышен даже у лиц с предиабетом. Так, в исследовании KORA-A частота выявления периферической нейропатии в группе лиц без нарушений углеводного обмена составила 7,4%, с гипергликемией натощак — 11,3%, с нарушенной толерантностью к глюкозе — 13% (на 76% выше по сравнению с контрольной группой!), с СД — 28% (рис. 2).

С учетом представленных выше данных не вызывает удивления тот факт, что не только СД, но и МС ассоциируется с существенным увеличением риска развития периферической нейропатии. Так, по данным N. Visser и соавт. (2013), МС значительно чаще обнаруживают у пациентов с нейропатией, особенно ее болевой формой, чем у лиц без нее. Это логично, поскольку для МС характерны все упомянутые ранее факторы, повреждающие нервную систему — дислипидемия, дислипидемия, микроангиопатия. В подтверждение этому **ученые обнаружили схожее утолщение базальной мембраны эндоневральных сосудов у лиц с МС и у пациентов с диабетической нейропатией**.

Но есть еще один фактор, который может повреждать нервную систему при МС и который активно изучается в настоящее время. Речь идет **о хроническом системном воспалении, ассоциированном с абдоминальным ожирением**. Такое сочетание получило название адипозопатии и характерно для большинства пациентов с МС.

Критерий	ВОЗ	EGIR	NCEP ATP III	AACE
Глюкоза, ммоль/л (мг/дл)	ИР (СД 2 типа, НТГ, гипергликемия натощак)	≥6,1 (110)	≥6,1 (110)	≥6,1 (110)
Холестерин ЛПВП, ммоль/л (мг/дл)	≤0,9 (35) муж. ≤1,0 (40) жен.	<1,0 (40)	<1,0 (40) муж. <1,3 (50) жен.	<1,0 (40) муж. <1,3 (50) жен.
Триглицериды, ммоль/л (мг/дл)	≥1,7 (150)	≥2,0 (180)	≥1,79 (150)	≥1,7 (150)
Ожирение	ОТ/ОБ >0,9 см (муж.) ОТ/ОБ >0,85 см (жен.) ИМТ ≥ 30 кг/м ²	ОТ≥94 см (муж.) ОТ≥80 см (жен.)	ОТ≥102 см (муж.) ОТ≥88 см (жен.)	ОТ≥102 см (муж.) ОТ≥88 см (жен.) или ИМТ ≥25 кг/м ²
Артериальное давление, мм рт. ст.	≥140/90	≥140/90	≥130/85	≥130/85

ИР — инсулинорезистентность, ГИ — гиперинсулинемия, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, СД — сахарный диабет, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, ИМТ — индекс массы тела, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, EGIR — Европейская группа по изучению инсулинорезистентности, NCEP ATP III — Национальная образовательная программа США по холестерину, AACE — Американская ассоциация клинических эндокринологов.

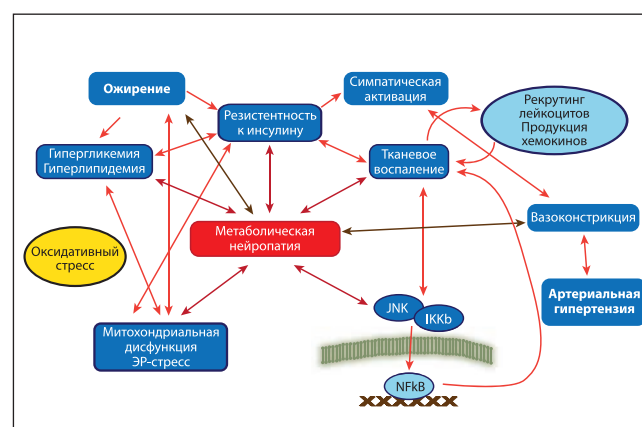


Рис. 1. Патогенез метаболической нейропатии

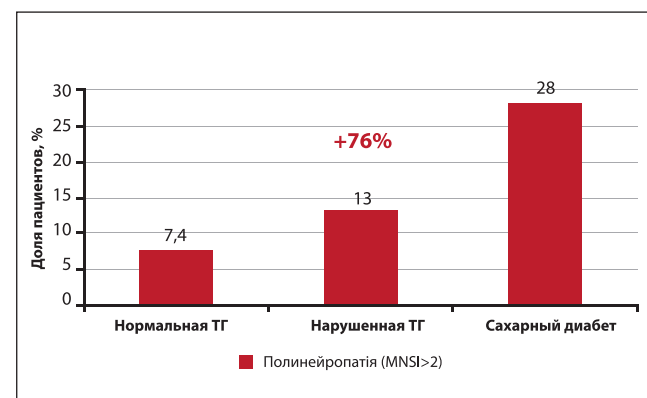


Рис. 2. Частота выявления полинейропатии у лиц с нормальной и нарушенной толерантностью к глюкозе (ТТ) в исследовании KORA-A

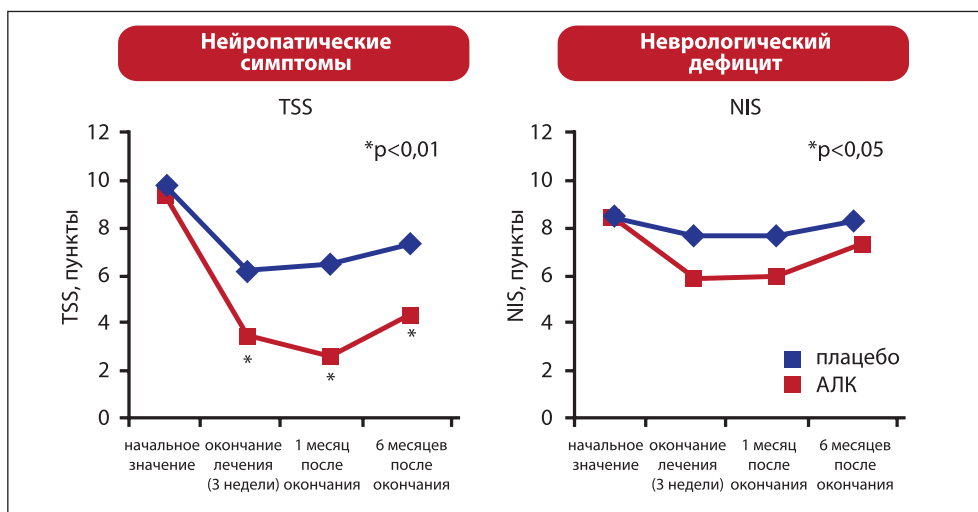


Рис. 3. Влияние АЛК на симптомы и неврологический дефицит при диабетической нейропатии

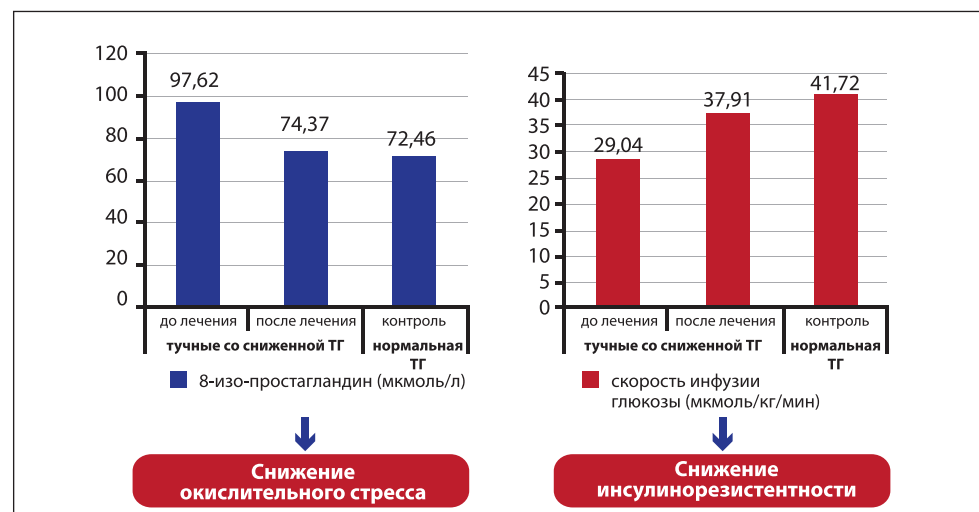


Рис. 4. Влияние АЛК на выраженность окислительного стресса и чувствительность к инсулину (Y. Zhang et al., 2011)

Эти же инструменты помогают врачу оценивать эффективность проводимой терапии в динамике.

Еще более раннее выявление нейропатии возможно при использовании специальных методов диагностики – электронейромиографии и биопсии кожи (оценка плотности интраэпидермальных кожных волокон).

Важными компонентами обследования пациента с нейропатией являются ультразвуковая доплерография и определение лодыжечно-плечевого индекса (соотношение артериального давления на плече и лодыжке), которые позволяют обнаружить нарушения периферической гемодинамики – фактора риска развития нейропатии.

Особенности ведения пациентов с МС и нейропатией

Лечение нейропатии любого генеза должно быть комплексным и включать этиотропную, патогенетическую, симптоматическую (уменьшение болевого синдрома) и восстановительную терапию (медикаментозную, физиотерапию, лечебную физкультуру).

Под этиотропной терапией подразумевают лечение основного заболевания или патологического состояния, которое способствовало развитию нейропатии. В случае МС обязательны рекомендации по модификации образа жизни (рациональное питание, повышение физической активности), а также фармакотерапия имеющихся метаболических и клинических нарушений (дислипидемии, артериальной гипертензии, СД, ожирения, гиперкоагуляции и др.). Рекомендации по изменению питания включают: уменьшение употребления животных жиров с заменой на растительные, увеличение потребления растительной клетчатки, снижение потребления соли, практически полное исключение рафинированных продуктов (сладкие газированные напитки, фаст-фуд, кондитерские изделия и др.). Повышение физической активности должно быть постепенным, нагрузки должны стать регулярными, но при этом соответствовать возможностям пациента. Предпочтение стоит отдавать таким видам физической активности, как ходьба, бег, плавание, гимнастика.

Что касается патогенетической терапии нейропатии, то исходя из многофакторного патогенеза заболевания хотелось бы рассчитывать на достаточно большой перечень терапевтических альтернатив. Однако в действительности в арсенале врачей очень мало средств для патогенетической терапии нейропатии с доказанной эффективностью. И основным из них, имеющим наибольшую доказательную базу в лечении нейропатии метаболического генеза, признана альфа-липоевая кислота (АЛК).

Наряду с генерическими препаратами пациентам и докторам доступен оригинальный препарат АЛК второго поколения – Тиоктацид®. От препаратов первого поколения он отличается тем, что не содержит пропиленгликоль, а АЛК в его составе представлена не этилендиаминовой, а трометамоловой солью. Все это позволило устранить проблемы непереносимости, характерные для препаратов первого поколения.

Также важно отметить, что практически все крупные исследования по оценке эффективности и безопасности АЛК при полинейропатии были проведены именно с оригинальным препаратом Тиоктацид®, его парентеральной (Тиоктацид® Т) и пероральной (Тиоктацид® 600 HR) формами (ALADIN-1, 2, 3, OPRIL, SYDNEY-1, 2, DEKAN, NATHAN-1, 2 и др.). В этих исследованиях было убедительно показано, что Тиоктацид® обеспечивает достоверное уменьшение выраженности положительной клинической симптоматики дистальной полинейропатии по шкалам NSS и TSS – боли, онемения, жжения, парестезии. Но кроме этого, Тиоктацид® продемонстрировал способность повышать скорость проведения импульса по нервным волокнам, замедлять прогрессирование неврологического дефицита и даже уменьшать его (рис. 3), что считается достаточно сложной терапевтической задачей.

Дополнительными преимуществами препарата Тиоктацид® у пациентов с СД и МС является его способность уменьшать выраженность окислительного стресса (одного из ключевых звеньев метаболической нейропатии) и повышать чувствительность тканей к инсулину. Так, в исследовании Y. Zhang и соавт. (2011) было показано, что применение Тиоктацида в дозе 600 мг/сут на протяжении 2 нед у пациентов с ожирением и сниженной толерантностью к глюкозе приводит к снижению уровня 8-изопростагландина (маркера интенсивности окислительного стресса) на 25% и повышению чувствительности к инсулину на 18% (рис. 4).

На основании результатов крупных клинических исследований наиболее рациональной, то есть эффективной, удобной для пациентов и экономически целесообразной, признана такая схема применения АЛК при нейропатии: 1 ампула Тиоктацид® 600 Т или 3 таблетки Тиоктацид® 600 HR в сутки на протяжении 15 дней с последующей поддерживающей терапией Тиоктацидом 600 HR по 1 таблетке в сутки. Стоит отметить, что если

по каким-либо причинам у пациента нет возможности начать терапию с парентеральной формы АЛК, например, больной отказывается от госпитализации, то именно для Тиоктацида доказана высокая эффективность полностью перорального курса лечения (сначала в дозе 1800 мг/сут в течение 15 дней, а затем – 600 мг/сут, (исследование ORPIL)).

Выводы

Подводя итоги своего выступления, профессор Е.Л. Товаянская сделала такие выводы:

- Метаболический синдром тесно ассоциирован с риском развития нейропатии, особенно у лиц пожилого возраста.
- Наличие абдоминального ожирения указывает на необходимость обследования пациента на наличие МС.

– Модификация образа жизни и фармакологическая коррекция составляющих МС (артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушений углеводного обмена) – залог успеха профилактики и лечения поражений периферической нервной системы у пациентов с МС.

– Альфа-липоевая кислота (Тиоктацид®) – мощное средство патогенетической терапии нейропатии метаболического генеза, которое обеспечивает антиоксидантную защиту, снижение инсулинорезистентности, нормализацию энергетического баланса нервных клеток, восстановление их функций и структурной целостности.

Подготовила Наталья Мищенко

3

Тиоктацид®

Ощущение жизни

Оригинальный препарат α-липоевой кислоты второго поколения³

- Безопасная трометамоловая соль Тиоктацида Т обеспечивает удобный режим разведения^{1,2}
- Оптимальная абсорбция, благодаря технологии HR (high release)⁴
- Тиоктацид HR, обеспечивает терапевтический уровень липоевой кислоты в плазме крови при пероральном приеме⁴

НОВАЯ ЭКОНОМИЧНАЯ УПАКОВКА

Для длительной терапии осложнений диабета*

Полная информация содержится в инструкции для медицинского использования препарата.

* Лечение симптомов периферической (сенсомоторной) диабетической полинейропатии.

1. Исследования: ALADIN, ALADIN 2, ALADIN 3, ORPIL, DEKAN, SYDNEY, SYDNEY 2, NATHAN 1, NATHAN 2.

2. Rosak et al, MMW 1994.

3. Корпачев В.В., Борщевская М.И. Соль липоевой кислоты. Проблемы эндокринной патологии Т. 2006.

4. MMW Spezial, Munch 1999.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Тиоктацид®

Склад лікарського засобу: **Тиоктацид® 600 Т**: 1 ампула (24 мл) розчину містить трометамолової солі тіоктової кислоти 952,3 мг (що відповідає 600 мг тіоктової (α-липоевої) кислоти). **Тиоктацид® 600 HR**: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 600 мг тіоктової (альфа-липоевої) кислоти. **Показання**. Лікування симптомів периферичної (сенсомоторної) диабетичної полінейропатії. **Протипоказання**. Підвищена чутливість до тіоктової кислоти та інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози**. **Тиоктацид® 600Т**: внутрішньовенно вводять 1 ампулу на добу, у важких випадках вводять до 1200 мг на добу протягом 2-4 тижнів. Внутрішньовенне введення нерозведеного розчину слід проводити повільно за допомогою шприца для ін'єкцій і перфузора зі швидкістю не більше 2 мл розчину Тиоктацид® 600 Т в хв (час введення має становити 12 хвилин). Препарат вводять внутрішньовенно крапельно протягом 30 хв, перед цим ампулу препарату Тиоктацид® 600 Т розводять в 0,9% розчині натрію хлориду до 100-250 мл. Розчин, який вводиться пацієнту, необхідно захищати від дії сонячного світла за допомогою алюмінієвої фольги. Захищений таким чином розчин може зберігатися протягом 6 годин. **Тиоктацид® 600HR**: Дорослим призначають по 1 таблетці Тиоктациду® 600 HR один раз на добу приблизно за півгодини до першого прийому їжі. Препарат приймають натщесерце, не розжовуючи і запиваючи достатньою кількістю води. **Побічні реакції**. В окремих випадках повідомлялося про шлунково-кишкові симптоми, такі як нудота, блювання, біль у шлунку і кишечнику, а також діарея; можуть спостерігатися алергічні реакції, такі як шкірний висип, кропивниця і свербіж; через поліпшене засвоєння глюкози може знизитися рівень цукру в крові. У таких випадках описані симптоми подібні до гіпоглікемічних, що включають в себе запаморочення, пітливість, головний біль і розлад зору. При швидкому внутрішньовенному введенні можливі підвищення внутрішньочерепного тиску, затримка дихання. У деяких випадках після внутрішньовенного введення спостерігались судомні, диплопія. **Категорія відпуску**. За рецептом. **Виробник**. «МЕДА Меншфекчеринг ГмбХ». Р.П. UA/5289/01/01 від 25.11.2011. Р.П. UA/6616/01/01 від 19.07.2012.