

Г.О. Леженко¹, О.М. Чакмазова², В.Л. Махасва², О.В. Слеп'ян², О.М. Маломуд²

ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ ДО КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

¹Запорізький державний медичний університет²Запорізька обласна дитяча лікарня

Ключові слова: діти, цукровий діабет, перекисне окислення ліпідів

При лікуванні хворих на цукровий діабет велике значення надається профілактиці віддалених ускладнень захворювання. Основою профілактики є попередження їх виникнення за рахунок досягнення найбільш повної компенсації цукрового діабету, починаючи з моменту встановлення діагнозу. Початковим етапом у розвитку ускладнень є ушкодження мембран, викликане властивими для діабету порушеннями. При всій різноманітності хімічних сигналів кінцеві ефекти зводяться до впливу на трансмембранний перенос молекул і іонів за механізмами простої дифузії, пасивного і активного транспорту і взаємодії регуляторних молекул зі спеціалізованими рецепторами на поверхні плазматичної мембрани. Висока вибірковість керування при рецепторній регуляції обумовлена специфічністю й вираженою спорідненістю стосовно ефектора-гормона. Основою регулюючої дії гормонів на метаболічні процеси в організмі є взаємодія їх з рецепторами. Будучи пов'язаним з рецептором, гормон може впливати на плазматичну мембрану, на фермент, що перебуває на цій мембрані, на клітинні органели або на гени. [1]. Тому корекція мембранних порушень має бути однією з основних патогенетичних ланок терапії.

Мета роботи - проведення порівняльної оцінки якості терапії цукрового діабету у дітей при використанні інсуліну "Лантус" в якості базального і при стандартній базально-болусній терапії з препаратом антиоксидантної спрямованості "Еспа-ліпон", на підставі вивчення стану процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантного захисту.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети під нашим наглядом знаходилося 20 дітей, хворих на цукровий діабет, у віці 12-14 років. Стаж захворювання складав до 2 років. До першої групи спостереження увійшли діти, що протягом 5 тижнів отримували в якості базального інсуліну "Лантус", другу склали діти, хворі на цукровий діабет, терапія яким проводилася стандартним базально-болусним методом з використанням НПХ інсуліну. До контрольної групи було віднесено 15 здорових дітей, репрезентативних за віком.

Рівень дієвих кон'югат визначався спектрофотометрично, малонового діальдегіду - з використанням тіобарбітурової кислоти. Загальну антиокислювальну активність плазми крові (ЗАОА) визначали за методом J. Stocks у модифікації Спектор Е.Б. ізспівавт. [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані нами попередні дані про стан процесів ліпопероксидації в дебюті цукрового діабету [2] переконливо

свідчили про значні порушення процесів перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту у дітей, хворих на цукровий діабет, що дало можливість говорити про розвиток вільно-радикального стресу, тобто одного з провідних механізмів розвитку ускладнень цукрового діабету}'. Застосування безпикового інсуліну "Лантус" в комплексній інсулінотерапії цукрового діабету у дітей сприяло позитивній динаміці клінічних симптомів, дозволяло отримати більш сприятливі показники глікемії, зниження активності процесів ПОЛ, активацію антиоксидантного захисту, аніж при проведенні стандартної базально-болусної терапії, однак не призводило до відновлення рівноваги в системі ПОЛ-антиоксидантний захист.

Отримані дані виступили свідченням необхідності включення в комплекс терапевтичних заходів дітям, хворим на цукровий діабет, препаратів, що мають мембраностабілізуючу дію. Сучасна медицина має у своєму розпорядженні чималу кількість лікувальних речовин, які є стабілізаторами мембран. Це, у першу чергу, природні антипероксиданти, до яких відносять токоферол, аскорбінову кислоту, інші вітаміни і їхні коферменти, гормони, синтетичні й природні препарати, такі як тіотриазолін, есенциале, сукцинат натрію. Кожну з названих речовин було випробувано і по кожному із препаратів отримані обнадійливі результати. Однак їх використання не може бути дуже тривалим, не ясно, в якій послідовності вони повинні застосовуватися, а головне, незважаючи на різні механізми дії, їх не можна застосовувати одночасно. Необхідно вибрати засіб, що володіє багатосторонньою мембраностабілізуючою дією і який дитина могла би приймати досить тривалий час. В цих умовах перспективним виглядає застосування препаратів а-ліпоевої кислоти, що сприяють відновленню оболонки нервового волокна й поліпшенню нервової провідності. Відома участь а-ліпоевої кислоти у функціонуванні нормально-енергетичного обміну, завдяки здатності діяти як кофермент у багато ферментних комплексах мітохондрій. Наступне важливе місце реалізації одного з ефектів о-ліпоевої кислоти складається яку безпосередній інактивації радикалів, так і відновленні ендогенних систем захисту клітки від токсичних продуктів окислювання, оскільки а-ліпоева кислота функціонує яку мембрані, так і водному середовищі, а-ліпоева кислота здатна запобігати ушкодженню ДНК синглетним киснем. Тому з її допомогою можна домогтися зниження рівня оксидативного стресу. Крім того, вона сприяє відновленню Шванівської

клітини, а за характером біохімічної дії близька до вітамінів групи В. а-ліпоєва кислота знижує периферичну конверсію тироксину в трийодтиронин і рівень тригліцеридів (на 45%). Одночасне призначення тироксину й а-ліпоєвої кислоти знижує рівень загального холестерину і зменшує негативні впливи трийодтироніну. У хворих на СНІД на тлі призначення а-ліпоєвої кислоти підвищувалася кількість Т-лімфоцитів і співвідношення Т-хелперів до Т-супресорів. Ще однією важливою властивістю а-ліпоєвої кислоти є її здатність знижувати гіперінсулінемію й прояви інсулінорезистентності. Одним з найважливіших природних антиоксидантів клітки є відновлений глутатіон. При зменшенні його вмісту в умовах оксидантного стресу може послаблятися природна деградація інсуліну. Відновлюючи глутатіон, а-ліпоєва кислота сприяє нормальній деградації інсуліну й чутливості до нього клітин внаслідок зменшення проявів оксидантного стресу й інтерференції продуктів пероксидації з молекулами сигнального шляху інсуліну. Крім цього, а-ліпоєва кислота підвищує поглинання й утилізацію глюкози як в інсулінонезалежних (нейрони), так і в інсулінозалежних тканинах, модулюючи каскад реакцій, які запускаються інсуліном, і володіє інсуліноподібним ефектом. [1].

"Еспа-ліпон" було застосовано в комплексній терапії 20 дітей, хворих на цукровий діабет, у дозі 600 мг. перорально, протягом 3 тижнів. Клінічна оцінка застосування препарату показала добре його перенесення хворими та відсутність побічної дії. Крім того, нами було встановлено достовірне скорочення часу ($p < 0,05$), необхідного для нормалізації розмірів печінки, зменшення рівня холестерину, тимолової проби. Динаміку змін показників ліпопероксидації, отриманих в процесі спостереження, наведено в таблиці 1.

Як видно з таблиці, включення в комплекс терапевтичних заходів препаратом спрямованої антиоксидантної дії "Еспа-ліпон" сприяло відновленню рівноваги в системі ПОЛ-АОЗ, що проявилось достовірним зниженням як первинних (ДК), так і вторинних продуктів ліпопероксидації (МДА) у дітей групи спостереження на

тлі підвищення активності загальної антиокислювальної активності плазми.

В процесі обробки отриманих даних ми звернули увагу на значну варіабельність показників, що вивчалися, що свідчило про неоднорідність груп спостереження і було зумовлено тим, що в терапії дітей, які знаходилися під нашим спостереженням, в якості базальних застосовувалися інсуліни, характер та тривалість дії яких суттєво різнилися (НПХ інсуліни та безпіковий інсулін 24-годинної дії "Лантус"). Тому в подальшому, при формуванні відповідних груп спостереження ми врахували цей фактор. Отримані дані наведено в таблиці 2. Як видно з таблиці 1, ступінь відновлення окислювально-відновлювальних процесів різнився в залежності від типу інсуліну, який було застосовано в якості базального. Так, якщо у дітей, що отримували інсулін-гларгін, спостерігалось повне відновлення рівноваги системи ПОЛ-АОС, то у хворих, які знаходилися на терапії НПХ інсулінами, позитивна динаміка була менш виражена. Тобто у них зберігалися підвищені рівні дієвих конкігат і малонового діальдегіду на тлі пригнічення загальної антиокислювальної активності плазми. Отримані дані виглядають логічно, якщо прийняти до уваги напгі дані, які вказують, що застосування безпікового інсуліну 24 годинної дії в якості базального у дітей, хворих на цукровий діабет, дозволяє отримати більш сприятливі показники глікемії, рівня глікерованого гемоглобіну, тобто ступеня компенсації, аніж при проведенні стандартної базально-болосної терапії [2].

ВИСНОВКИ

1. Перебіг цукрового діабету у дітей вже в дебюті заворювання характеризується значними порушеннями рівноваги в системі перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, що призводить до розвитку вільно-радикального стресу, тобто одного з провідних механізмів розвитку ускладнень цукрового діабету.

2. Отримані дані виступають свідченням необхідності раннього застосування антиоксидантів в комплексній терапії цукрового діабету у дітей, а препаратом вибору може виступати "Еспа-ліпон", діючою речовиною якого виступає а-ліпоєва кислота. Враховуючи лабільність пе-

Таблиця 1

Стан процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у дітей, хворих на цукровий діабет

Показники	Контрольна група		Хворі на цукровий діабет		Хворі на цукровий діабет, що отримували „Еспа-ліпон“	
	n	M±t	n	M±t	n	M±t
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	15	19,5±0,02	20	32,3±2,2**	20	*23,2±0,3**
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	15	2,5±0,01	20	5,2±0,3***	20	*3,1±0,2*
Загальна антиокислювальна активність плазми, %	15	25,6±2,1	20	19,5±1,3*	20	22,1±1,5

Достовірність різниці (*) - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$, в порівнянні з контролем, *() - $p < 0,05$ між групами спостереження.

Стан процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у дітей хворих на цукровий діабет в залежності від застосованого терапевтичного комплексу

Показники	Контрольна група		Хворі, що отримували інсулін „Лантус“		Хворі, що отримували НПХ інсулін		Хворі, що отримували інсулін „Лантус“ та Еспа-ліпон		Хворі, що отримували НПХ інсулін та Еспа-ліпон	
	n	M±t	n	M±ш	n	M±t	n	M±t	n	M±t
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	15	19,5±0,2	10	29,7±0,1«	10	*34,4±0,1**	10	20,9±0,2	10	*25,4±0,3*
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	15	2,5±0,01	10	4,8±0,2**	10	*5,5±0,3***	10	2,8±0,2	10	*3,4±0,2*
Загальна антиокислювальна активність плазми, %	15	25,6±2,1	10	22,6±1,2	10	*18,4±1,5*	10	23,8±1,4	10	*20,4±1,5*
Достовірність різниці 0*- P < 0,05, **- p < 0,01, ***- p < 0,001, в порівнянні з контролем, *0 - p < 0,05 міжгрупами спостереження.										

ребігу захворювання у дітей та підлітків, курси терапії необхідно проводити в віковій дозі не менш ніж тричі на рік і тривалістю 3 тижні.

3. Найбільш оптимальні клініко-лабораторні результати спостерігаються при комбінованому застосуванні безпикового інсуліну 24 годинної дії "Лантус" та антиоксиданту "Еспа-ліпон", що дозволяє рекомендувати зазначену комбінацію як базову схему терапії цукрового діабету у дітей, в дебюті захворювання, яка дозволить максимально компенсувати хворих і, як наслідок, уникнути тяжких ускладнень.

Лікування хворих на цукровий діабет є надзвичайно складним процесом, тому подальші пошуки і розробка найбільш оптимальних терапевтичних схем є перспективним і необхідним.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зуєва Н.А., Ефимова С. Новое в патогенезе и лечении сахарного диабета и его хронических осложнений.-К.: ООО "ДСГ Лтд", 2003.-88С.
2. Компанец В.М. Клинико-патогенетическое значение мембраноактивных факторов и пути коррекции их изменений при бронхиальной астме у детей.: Автореф. дис. ... канд.мед.наук/3., 1987.-20с.
3. Леженко ГО. Оцінка ефективності використання інсуліну "Лантус" в терапії цукрового діабету у дітей. // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. -2004.-№3(8).-С.53-56.

4. Спектор Э.Б., Анащенко А.А., Политова Л.Н. Определение общей антиокислительной активности плазмы крови и ликвора // Лабораторное дело.-1984.-№1.-С.25-28.

Надійшла 26.08.2005р.

G.O. Lezhenko, O.M. Chakmazova, V.L. Makhaeva,
O.V. Slepian
**THERAPEUTIC APPROACHES TO THE
CORRECTION OF METABOLIC DISTURBANCES
IN CHILDREN DIABETES**

Summary. In the article a comparative evaluation of therapeutic quality in children diabetes using "Lantus" as a basic preparation and in standard basal-bolus therapy combining to the antioxidant preparation "Espa-lipon" based on state of lipid peroxidation and the antioxidant defense are conducted.

Keywords: *diabetes, children, lipoperoxidations*

Відомості про авторів: Леженко Г.О.,

д.мед.н., доцент, зав. кафедри госпітальної педіатрії ЗДМУ;

Чакмазова О.М., зав. від. ендокринології ЗОДЛ;

Махаєва **В.Л.**, лікар від. ендокринології ЗОДЛ;

Слепян О.В., лікар від. ендокринології ЗОДЛ.

Адреса для листування:

Леженко Геннадій Олександрович

69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського 36, ЗДМУ
кафедра госпітальної педіатрії. Тел.: (0612) 64-66-37