

КОРРЕКЦИЯ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ (КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ)**В.Н. Пилипенко***Национальная академия последипломного образования им. П.Л. Шупика*

Резюме. Приведены данные о причинах и механизме развития минералокортикоидной (МК) недостаточности у детей и взрослых, ее клинических проявлениях. Практическим врачам предложены принципы лечения больных с гипoadостеронизмом разной этиологии с учетом сравнительной характеристики гормональных препаратов глюко- и минералокортикоидов, применяемых для коррекции минералокортикоидной недостаточности у детей и взрослых, с указанием необходимой дозировки препаратов и изменения дозы в зависимости от состояния пациента или сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: надпочечниковая недостаточность, гипoadостеронизм, врожденная дисфункция коры надпочечников, минералокортикоиды, гормонотерапия минералокортикоидной недостаточности.

Вступление. Интерес к действию гормонов коры надпочечников (НП) связан с большим количеством заболеваний как эндокринной системы, так и других органов и систем, когда возникает необходимость заместительной или фармакодинамической терапии, прежде всего глюкокортикоидами (ГК). Минералокортикоиды (МК) в основном показаны для заместительной терапии. Андрогены и эстрогены НП не имеют особого терапевтического значения.

Материалы и методы исследования. Целью исследования было проанализировать причины и механизм развития МК недостаточности у детей и взрослых, ее клинические проявления, с последующей разработкой принципов лечения больных с гипoadостеронизмом разной этиологии.

Результаты исследования и их обсуждение. Основным показанием заместительной терапии при патологии НП является гипокортицизм (надпочечниковая недостаточность, НН) – симптомокомплекс недостаточной секреции гормонов коры НП в результате нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В зависимости от локализации патологического процесса различают:

- 1) Первичную НН (1-НН) – поражение самой коры НП,
- 2) Вторичную НН (2-НН) – нарушение секреции адренокортикотропного гормона гипофизом,
- 3) Третичную НН (2НН) – нарушение выработки кортикотропин-рилизинг гормона.

В педиатрической практике 1-НН преимущественно является следствием врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), ранее называемой «адрено-генитальный синдром», - группы наследственных врожденных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежат ферментные дефекты надпочечникового стероидогенеза.

Дифференциальная диагностики вторичной и третичной НН в клинической практике затруднена, поэтому эти две формы часто объединяются под единым термином – центральная (гипоталамо-гипофизарная) НН.

Заместительная терапия всех типов НН восполняет дефицит гормонов коры НП, моделируя ритм их секреции в физиологических условиях, и назначается пожизненно, при этом не отменяясь ни при каких условиях. Основой терапии НН являются ГК. Однако, 1-НН предусматривает обязательную комбинацию препаратов ГК и МК.

Известно, что МК-свойствами обладают различные стероидные гормоны коры НП (табл. 1). Однако, наиболее биологически активным и жизненно-важным МК является альдостерон, который синтезируется клубочковой зоной, и вызывает задержку соли в организме. При недостаточности МК каналы почек не реабсорбируют натрий из первичной мочи и организм теряет этот элемент. Это приводит к потере воды – вначале из внеклеточного пространства, а потом и из внутриклеточных запасов. В результате возникает задержка калия, недостаточность периферического кровообращения и почечная недостаточность, что приводит к смерти человека.

Таблица 1

Минералокортикоидная активность адреналовых стероидов

Гормон	Сравнительная активность
Кортизол	0,2
Кортизон	0,2
Альдостерон	100
Кортикостерон	0,3
Дезоксикортикостерон (ДОКС)	3
Преднизолон	0,05
Дексаметазон	0
9 α -флюдрокортизол	80

Биосинтез МК происходит из прегненолона, который под воздействием 3 β -HSD трансформируется в 11-дезоксикортикостерон (ДОКС). Последующие три этапа синтеза альдостерона, а именно образование кортикостерона из 11-ДОКС, 18-гидроксикортикостерона и альдостерона, находятся под контролем фермента P450aldo (альдостерон-синтетазы), который кодируется геном

CYP11B2 (локализован на хромосоме 8q22). Альдостерон-синтетаза – комплексная система, состоящая из 11 β -гидроксилазы, 18-гидроксилазы и 18-оксидазы.

Синтез альдостерона в организме обеспечивается активностью ренин-ангиотензиновой системы, концентрацией ионов натрия и калия в сыворотке крови, концентрацией АКТГ в сыворотке крови, а также простагландинами и кинин-каликреиновой системой.

Секреция альдостерона у практически здоровых людей при свободной диете и достаточном содержании в ней поваренной соли, составляет от 100 до 500 нМоль/сутки (30-150мкг/сутки).

Недостаточность секреции МК возникает наиболее часто при первичной НН – как следствие ВДКН у детей и аутоиммунного и туберкулезного процесса в НПУ взрослых.

ВДКН является врожденным наследственным нарушением активности одного из 5 основных ферментов стероидогенеза или транспорт-ных белков: CYP21, CYP11B1, CYP17, 3 β -HSD, StAR-протеина. Значительно реже возникает недостаточность кортикостеронметилоксидазы-1 (дефект 18-гидроксилазы) и -2 (дефект альдостеронсинтетазы) типа. Частота встречаемости выраженных классических форм патологии составляет 1 : 10 000 новорожденных в странах северной и западной Европы, а гетерозиготное носительство наблюдается 1 : 55 случаев. Дефицит CYP21 (P450c21) составляет 90-95 % всех случаев ВДКНП. Однако, не при всех вариантах ВДКН отмечается дефицит МК. Гипоальдостеронизм развивается при недостаточности 21-гидроксилазы (CYP21, P450c21) – сольтеряющей форме, 3 β -стероиддегидрогеназы (3 β -HSD), 20,22-десмолазы (StAR-протеина), кортикостеронметилоксидазы-1 (дефект 18-гидроксилазы) и -2 (дефект альдостеронсинтетазы) типа. Изменение секреции МК при различных патологиях коры НПУ представлено в табл. 2.

На ряду с этим селективный гипоальдостеронизм, при интактном биосинтезе ГК, отмечается после применения гепарина и полисульфатированных гликозаминогликанов – гепариноидов, при идиопатическом гипоренинемическом гипоальдостеронизме (дистальный ренальный ацидоз типа-4), при сахарном диабете, сочетающемся с хронической почечной недостаточностью, при псевдогипоальдостеронизме типа 1 и типа 2, при сепсисе, значительной кровопотере и др. состояниях, когда развивается выраженная гипоксия органов и тканей, высвобождается значительное количество цитокинов (фактора некроза опухолей, интерлейкина -1) и предсердного натрийуретического гормона.

Нарушение синтеза кортикостероидов при первичных заболеваниях коры НП

Заболевание	Глюкокортикоиды	Минералокортикоиды	Андрогены
Гиперкортицизм	+++	+	+++
Гипокортицизм	---	--	-**
ВДКНП:			
Дефект 21-гидроксилазы	---	--*	++++
Дефект 11 β -гидроксилазы	--	++	++++
Дефект 17 α -гидроксилазы / 17,20-лиаза	--	++	--
Дефект 3 β -гидроксистероидной-дегидрогеназы	---	---	--
Дефект StAR- протеина / 20,22-десмолазы	---	---	---
Дефект 18-гидроксилазы, 18-оксидазы (КМО-1 и КМО-2)		--	

Примечание: * в зависимости от % снижения активности фермента.

** у женщин (у мужчин таких проявлений нет, так как андрогены у них в основном синтезируются в половых железах).

Дефицит МК проявляется при различных вариантах первичной НН, преимущественно вследствие аутоиммунного или туберкулезного поражения коры НП, или вследствие адrenalэктомии (см. классификацию 1-НН).

Классификация первичной надпочечниковой недостаточности:

1. Аутоиммунная деструкция коры надпочечников

Изолированная 1-НН

Аутоиммунный полигландулярный синдром типа 1

Аутоиммунный полигландулярный синдром типа 2

2. Туберкулез надпочечников

3. Ятрогенная 1-НН (двусторонняя адrenalэктомия)

4. Врожденная дисфункция коры НП

5. Адренолейкодистрофия

6. Метастатическое и опухолевое поражение надпочечников

7. Геморрагический инфаркт надпочечников (ДВС-синдром, синдром Уотехауса-Фридериксена)

Уотехауса-Фридериксена)

8. Редкие причины: амилоидоз, грибковые инфекции, сифилис, ВИЧ-ассоциированный комплекс и др.

В педиатрической практике наиболее часто 1-НН является следствием ВДКНП, которая в подавляющем большинстве случаев вызвана дефицитом фермента 21-гидроксилазы (CYP21, P450c21). Наиболее ярко эта патология проявляется МК-недостаточностью (синдром потери соли) на фоне острой недостаточности коры НП и выраженных симптомов вирилизации у лиц

женского генетического пола (вплоть до полной инверсии пола). Состояние таких новорожденных тяжелое: прогрессирующая потеря массы тела, частые срыгивания, рвота, диарея, боли в животе, снижение рефлексов, симптомы экзикоза (сухость кожи, снижение тургора тканей, западение родничка), гиперпигментация кожи, адинамия. Быстро развивается выраженная дегидротация и сердечно-сосудистая недостаточность, что приводит к смерти, часто внезапной (вследствие гиперкалиемии). Глубокий дефект 21-гидроксилазы сопровождается накоплением в сыворотке крови 17-гидроксипрогестерона (часто превышает 200 нг/мл), что является одним из основных лабораторных критериев верификации диагноза. Выраженность недостаточности МК интегрируется показателями гипонатриемии, гиперкалиемии, гипохлоремии.

У взрослых и людей пожилого возраста клинические признаки дефицита МК менее выражены и, как правило, проявляются метаболическим ацидозом, умеренной гипонатриемией и выраженной гиперкалиемией, что приводит к нарушению сердечного ритма и сердечно-сосудистой недостаточности и часто становится причиной смерти таких пациентов.

Гипоальдостеронизм, связанный с дефицитом кортикостеронметил-оксидазы типа 1 и -2 манифестирует в возрасте от 1 недели до 3 лет и протекает с клиникой сольтеряющего синдрома с последующей задержкой роста ребенка. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Лабораторно выявляется гипонатриемия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, снижение уровня альдостерона и повышение активности ренина плазмы крови. В постпубертатном периоде отмечается «спонтанная» нормализация скорости роста и баланса натрия и калия в организме больных.

К угнетению биосинтеза и секреции альдостерона, а также морфологическим изменениям клубочковой зоны коры НП приводит длительное применение гепарина в больших дозах или полисульфатированных гликозаминогликанов. Клинически такое состояние сопровождается гипонатриемией и метаболическим ацидозом.

Синдром гипоренинемического гипоальдостеронизма (вторичного изолированного гипоальдостеронизма), или дистальный ренальный ацидоз типа 4, встречается у пожилых людей (обычно, старше 65 лет), чаще у мужчин. Почти у 80 % больных синдром сочетается с тубулоинтерстициальной формой заболевания почек, протекающих с явлениями хронической почечной недостаточности, а у 40% больных – сочетается с сахарным диабетом. У большинства пациентов содержание ренина и альдостерона в плазме крови снижено. Гиперхлоремический метаболический ацидоз встречается у 65-70% больных и сопровождается умеренной гипонатриемией и выраженной гиперкалиемией. Одной из причин патологии является интерстициальный

нефрит, при котором гиперкалиемия может развиваться задолго до появления признаков ХПН.

Псевдогипоальдостеронизм типа 1 (ПГА-1) связан с дефектом натриевых каналов, который вызван мутацией гена, контролирующего синтез субъединиц эпителиальных натриевых каналов. Первичный дефект при ПГА-1 обусловлен нарушением реабсорбции натрия в почечных канальцах, а не сниженной чувствительностью тканей-мишеней к действию альдостерона, как считалось ранее. В настоящее время ПГА-1 подразделяется на почечную и генерализованную, или полиорганную, формы. Почечная форма ПГА-1 наследуется аутосомно-доминантно, а резистентность к МК выявляется только в почках. Генерализованная форма ПГА-1 является аутосомно-рецессивным заболеванием и встречается в семьях, где имеются близкородственные браки. Генная мутация при этой патологии приводит к инактивации белка натриевых каналов и характеризуется генерализованной резистентностью к МК. Содержание альдостерона и ренина в плазме крови таких больных, как правило, остается в пределах нормы.

Псевдогипоальдостеронизм типа 2 (ПГА-2), или синдром Гордона – семейная гиперкалиемия и гипертензия с аутосомно-доминантным типом наследования. Клинически проявляется метаболическим ацидозом, симптомами гиперкалиемии при нормальной функции клубочков почек и нормальном или сниженном содержании ренина в плазме крови.

Значительное количество патологий не только НП, при которых наблюдается недостаточность МК, требуют заместительной терапии минералокортикоидными препаратами. Препаратом выбора для такой терапии признан 9 β -фторкортизол (флудрокортизон) – препараты: “Кортинефф”, “Флоринеф”.

Таким образом, лечебные мероприятия различных состояний, сопровождающихся гипоальдостеронизмом и клинико-лабораторными признаками синдрома потери соли, должны включать прием МК. Однако, основным показанием для применения МК является заместительная терапия НН.

Клинической ошибкой является лечение 1-НН с помощью монотерапии ГК. Заместительная терапия первичной НН подразумевает обязательное комбинирование препаратов глюко- и минералокортикоидов. При 2-НН дефицит МК, как правило, отсутствует и поэтому необходимости назначения МК (флудрокортизона) нет, за исключением случаев выраженной артериальной гипотензии у пациента. Сравнительная активность и взаимозамещаемость препаратов, используемых для лечения 1-НН представлены в табл. 3.

Препараты кортикостероидов для лечения первичной НН

Препарат	Стандартная таблетиро- ванная форма (мг). Эквивалент- ная доза по ГК-актив- ности	Сравнительная активность			Фармакоки- нетика	
		ГК	МК	подавле- ние АКТГ	T1/2 в плазме (часы)	T 1/2 био- эффекта
Гидрокортизон	20	1	1	+	0,5- 1,5	8-12
Кортизон	25	0,8	1	+	0,67- 2	8-12
Преднизолон	5	4	0,5	+	2-4	18-36
Метилпреднизолон	4	5	0,1	+	2-4	18-36
Триамцинолон	4	5	0,05	++	3,5	24-48
Дексаметазон	0,5	30	0 - 0,01	+++	5	36-54
Флудрокортизон	0,1	15	150	-	3,5	18-36

Заместительная терапия МК подразумевает использование только одного препарата – 9б-фторкортизола (флудрокортизона ацетат), – препараты: “Кортинефф”, “Флоринефф”. Препарат является синтетическим гормоном коры НП, фторированным производным гидрокортизона, обладающим высокой МК активностью – в 100 раз более сильное, чем гидрокортизон, а также в 10-15 раз имеет сильное противовоспалительное действие. Флудрокортизон воздействует на дистальную часть почечных канальцев, усиливая обратное всасывание натрия и воды, и увеличивает выделение калия и ионов водорода. Препарат также влияет на выделение воды и электролитов толстым кишечником, потовыми и слюнными железами, но в меньшей степени.

После приема внутрь флудрокортизон быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. Активное вещество обнаруживается в сыворотке крови уже через 10-20 минут после приема 0,1 мг препарата. Максимальная концентрация активного вещества в плазме отмечается приблизительно через

1,7 часов после приема. Препарат связывается с белками крови на 42%, метаболизируется в основном в печени, частично – в почках, выводится в виде неактивных метаболитов с мочой.

Основные преимущества флудрокортизона ацетат, по сравнению с другими корти-костероидными препаратами, заключаются в его мощном сользадерживающем действии и пероральном применении. Ранее применяемый препарат дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА) обладает недостаточной МК активностью, инактивируется при первом прохождении

через печень, поэтому в настоящее время не используется и снят с производства.

Период полувыведения флудрокортизона ацетат составляет 18-36 часов, что позволяет имитировать секрецию альдостерона, практически неимеющую циркадного ритма, однократным ежедневным приемом препарата. ГК-эффектами флудрокортизона ацетат на практике можно пренебречь, поскольку они проявляются при приеме препарата в дозе более, чем 0,5 мг (500 мкг) в сутки.

Подбор дозы препарата строго индивидуален и зависит от степени недостаточности МК, с возрастной коррекцией, так как относительная потребность в МК с возрастом уменьшается. С целью заместительной терапии 1-НП флудрокортизона ацетат назначается детям в возрасте до 1 года в дозе 180-300 мкг/м² поверхности тела 1-2 раза в сутки, в возрасте от 1-года до 3-лет – 70-100 мкг/м² поверхности тела в сутки в 1-2 приема, от 3-х до 14 лет – 25-50 мкг/м² поверхности тела в сутки 1 раз, утром. Взрослым пациента флудрокортизона ацетат назначается в дозе 50-200 мкг в сутки, утром ежедневно. В зависимости от клинической ситуации доза препарата варьирует в диапазоне от 100 мкг 3 раза в неделю до 200 мкг ежедневно. В сочетании с гидрокортизоном препарат назначают в дозе 100мкг в сутки. Детям и взрослым при первичном гипоальдостеронизме-1 и-2 типа, с целью восполнения дефицита натрия и хлора, а также нормализации активности ренина плазмы, в рацион добавляют поваренную соль из расчета 0,3 г/кг массы тела в сутки. Контроль адекватности дозы оценивают по клинике (исчезновение признаков потери соли, метаболического ацидоза) и нормализации показателей электролитного обмена, а также активности ренина плазмы крови. В клинической практике рекомендуется использование следующих критериев адекватности терапии флудрокортизоном ацетат:

Нормальные концентрации натрия и калия в плазме крови;

Нормальный или умеренно повышенный уровень активности ренина плазмы;

Нормальное (комфортное) артериальное давление;

Отсутствие отечности, задержки жидкости (признаки передозировки препарата);

Нормализация показателей роста – у детей.

Флудрокортизон ацетат обычно хорошо переносится. Однако, у некоторых пациентов может развиваться легкая преходящая отечность, головная боль, умеренный подъем артериального давления и склонность к задержке жидкости. Эти явления не являются показанием для отмены препарата, а лишь требуют дополнительной коррекции дозы. В превышающих средних терапевтических дозах, флудрокортизон ацетат может угнетать

функции коры НП и тимуса, тормозить секрецию АКТГ гипофизом, усиливать отложение гликогена в печени, а при недостаточном количестве белка в пище – приводить к отрицательному азотистому балансу.

Симптомы передозировки препарата : артериальная гипертензия, периферические отеки, гипокалиемия, значительное увеличение массы тела, гипертрофия миокарда, – обычно проходят в течение нескольких дней после отмены препарата.

При некоторых физиологических и патологических состояниях доза МК изменяется (табл. 4).

Таблица 4

Изменение дозы МК при различных состояниях

Заболевание	Доза
• Системный кандидоз • Артериальная гипертензия	МК противопоказаны
• Гипотиреоз • Цирроз печени • Неспецифический язвенный колит	Доза флудрокортизона уменьшается на 30 – 40 %
• Гипотромбинемии • Язвенные поражения ЖКТ • Почечная недостаточность • Остеопороз	
• Туберкулез	Усиливается специфическая терапия

При заместительной терапии МК следует учитывать некоторые особенности их применения во время беременности. При беременности происходит постепенное и значительное увеличение уровня прогестерона, который, подобно спиронолактону, является антагонистом МК. В этой связи, необходимая доза флудрокортизона ацетат может значительно возрастать. Подбор дозы должен осуществляться по уровню калия плазмы и артериальному давлению. Уровень активности ренина плазмы не информативен, поскольку он и в норме значительно повышен во время беременности. Иногда дозу флудрокортизона ацетат необходимо увеличивать до 300 и даже до 600 мкг в сутки. Новорожденные от матерей, получавших во время беременности заместительную терапию ГК и МК требуют тщательного наблюдения из-за опасности развития у них НН. При необходимости применения препарата в период лактации рекомендуется прекратить грудное вскармливание, так как флудрокортизон выделяется с грудным молоком.

Флудрокортизона ацетат противопоказан пациентам с системными грибковыми инфекциями.

Назначение МК пациентам с активной формой туберкулеза возможно лишь в случаях диссеминированной или молниеносной форм заболевания и только в сочетании с противотуберкулезной химиотерапией. При необходимости назначения Кортинеффа пациентам с латентным туберкулезом или положительной туберкулиновой пробой следует тщательно контролировать их состояние из-за высокого риска активации туберкулезного процесса. При длительном применении Кортинеффа такие пациенты должны получать противотуберкулезную химиопрофилактику.

У больных гипотиреозом или циррозом печени действие МК усиливается. При гипопротромбинемии следует осторожно назначать препарат одновременно с ацетилсалициловой кислотой, чтобы не вызвать геморрагический синдром. Также осторожно необходимо применять флудрокортизон при неспецифическом язвенном колите (из-за риска развития перфорации кишечника, абсцесса или других гнойных инфекций), дивертикулезе кишечника, свежих кишечных анастомозах, эрозивно-язвенных поражения ЖКТ, почечной недостаточности, артериальной гипертензии и остеопорозе. Риск развития последнего можно снизить, назначая кальций и витамин- Д.

В диете на фоне приема флудрокортизона ацетат необходимо увеличить количество белка (1,5-2 г/кг), жиров и углеводов – прием легкоусвояемых углеводов (конфеты, печенье, соки и т.д.) дробно в течение дня, и ограничение продуктов, богатых калием (чернослив, абрикосы, изюм, инжир, печеный картофель и пр.). В рацион необходимо включать дополнительно 10-15 г поваренной соли, а также свежие овощи и фрукты, зелень.

Отмену флудрокортизона ацетат необходимо проводить постепенно – для предотвращения синдрома отмены (анорексия, повышение температуры тела, миалгии и арталгии, общая слабость при отсутствии признаков НН).

К недостаткам флудрокортизона ацетат (препараты «Кортинефф» и «Флоринефф») можно отнести отсутствие инъекционной формы выпуска для парентерального применения препарата, что особенно необходимо у новорожденных и грудных детей с ВДКНП с тяжелым синдромом потери соли, а также при купировании Аддисонического криза.

Выводы

Таким образом, проводя терапевтическую коррекцию недостаточности МК у детей и взрослых с различными нозологическими формами I- НН и ВДКНП приходим к выводу, что :

1. Современная заместительная терапия первичной недостаточности коры НН подразумевает комплексное использование глюко- и минералокортикоидов. А для коррекции гипоальдостеронизма применяется

только 96-фторкортизол – флудрокортизона ацетат (препараты: “Кортинефф” и “Флоринефф”).

2. Флудрокортизон ацетат является высокоэффективным синтетическим минералокортикоидом, с более выраженной МК-активностью по сравнению с ДОКСА (снятой с производства с 2005 года).

3. Флудрокортизон ацетат хорошо переносится больными, на фоне его приема легко достигается нормализация и стабильность клинико-гормональных и электролитных показателей при 1-НН и, особенно, при лечении клинических форм ВДКНП с синдромом потери соли.

4. Применение Флудрокортизона ацетат позволяет исключить передозировку глюкокортикоидов, устраняя характерные для них побочные эффекты.

5. Коррекция гормональных нарушений при первичной недостаточности коры НП с использованием флудрокортизона ацетат, позволяет предотвратить развитие осложнений при 1-НН и ВДКНП, что улучшает прогноз динамики заболевания, и благоприятно отражается на качестве жизни пациентов.

Литература

1. Александрова Г.Ф., Марьина С.Л. Применение флудрокортизона (кортинефф) при первичной надпочечниковой недостаточности // Фарматека.2004. - № 12.С. 1-4

2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний : Руководство. – М.: Медицина, 2002.- 752 с.

3. Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Недостаточность надпочечников. – Знание – М.,2002. 320 с.

4. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: Учебн.пособие / Под ред. Проф. Н.П. Шабалова. – 2-е изд.,испр. И доп.– М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 528 с.

5. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Рук. для практикующих врачей / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Е.Н.Андреева, С.Д. Арапова и др.; Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Литтерра, 2006. – 1080 с. (Т.12).10.

6. Самсонова Л.Н., Зубкова Н.А. Заместительная гормональная терапия врожденной гиперплазии коры надпочечников у детей, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы // Фарматека.2003. №8. С.63-66.

7. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Заместительная терапия первичной хронической надпочечниковой недостаточности // Пробл.Эндокри-нол. – 2000. – Т.46, №3. – С.31-45.

8. Фадеев В.В. Надпочечниковая недостаточность : этиология, клиника, лечение // Фарматека.- 2004.- №5. - С.68-74.

9. Шехтман М.М., Варламова Т.М., Бурдули Г.М. Заболевания эндокринной системы и обмена веществ у беременных. – М.: «Триада-Х», 2001. – 128 с.

10. Charmandari E., Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficient : Alterations in Cortisol Pharmacokinetics at Puberty. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 86; 603-614.

11. Lovas K. Husebue E.S. Replacement therapy in Addison's disease. Expert Opin Pharmacother. 2003; 4; p.2145-2149.

12. Songya Pang. Congenital Adrenal Hyperplasia Owing to 3beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency. Endocrinology and Metabolism Clinics 2001; 30 (1); 245-258.

13. Stratakis C.A., Rennert O.M. Congenital adrenal hyperplasia: molecular genetics and alternative approaches to treatment. Crit Rev Lab Sci, - 1999; 83; p.2091-2098.

УДК 616.379-008.64

УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ З РАЦІОНАЛЬНИМ ВИКОРИСТАННЯМ ЕНДОГЕННИХ РЕЗЕРВІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

В.М.Пилипенко¹, В.М.Скібун², Н.М.Кушнар'ова², О.В.Корпачева-Зінич²

¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шутика,

² Державна установа "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України", Київ

Резюме. У статті наведені принципи модифікації та удосконалення терапії цукрового діабету 2 типу з використанням ендогенних резервів підшлункової залози з метою компенсації захворювання та усунення глюкозотоксичності. Нами призначався курс інсулінотерапії (інсулін середньої тривалості дії двічі на добу, або тривалої дії один раз на добу) на тлі застосування метформіну. До та після призначення інсуліну проводили необхідні обстеження та визначали глікемічний профіль, рівень ВЖК і власного інсуліну та обчислювали індекс інсулінорезистентності НОМА-IR. Доза метформіну не змінювалась протягом періоду інсулінотерапії. Тривалість інсулінотерапії складала $24,2 \pm 0,8$ дні, доза інсуліну -- $32,8 \pm 2,3$ Од. Після усунення глюкозотоксичності, при стійкій нормалізації показників глікемії та позитивній динаміці загального соматичного стану хворого поступово переходили на пероральні цукрознижуючі препарати з одночасним зменшенням дози інсуліну до його повної відміни. Доцільність такого методу інсулінотерапії при цукровому діабеті 2 типу полягає в раціональному та більш тривалому використанні ендогенних резервів підшлункової залози завдяки