

Пам'яті Бориса Олексійовича Зелінського присвячується

20 грудня минулого року у м. Вінниці відбулася науково-практична конференція «Ендокринологія сучасна і майбутня», присвячена 80-річчю від дня народження професора Бориса Олексійовича Зелінського – засновника та першого завідувача кафедри ендокринології Вінницького медичного університету, талановитого лікаря та вчителя, а також 35-річчю самої кафедри. У цей день учні та послідовники професора Б.О. Зелінського зібрались, щоб згадати свого вчителя та обговорити нагальні проблеми галузі. Конференцію відвідали провідні вітчизняні ендокринологи, фахівці суміжних спеціальностей та практикуючі лікарі з різних куточків України. Ми пропонуємо до уваги наших читачів короткий огляд деяких виступів з цього знакового наукового зібрання.

Завідуюча кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Марина Володимирівна Власенко розповіла слухачам про життєвий шлях свого вчителя, видатного лікаря та науковця, пам'яті якого була присвячена конференція.



– 20 грудня 2012 р. виповнилося б 80 років професору Борису Олексійовичу Зелінському, але тяжка хвороба 1 січня 2001 р. зупинила серце засновника й першого завідувача кафедри ендокринології Вінницького національного медичного університету – не стало чудової людини, вченого, учителя, лікаря, самовідданого й принципового керівника.

Борис Олексійович Зелінський народився 20 грудня 1932 р. на Житомирщині в сім'ї сільського вчителя. 1956 року після закінчення Вінницького медичного інституту працював на рідній Житомирщині завідувачем райздороввідділом, заступником головного лікаря районної лікарні. Жага до знань, до наукових досліджень привела його у відому терапевтичну клініку професора Б.С. Шкляра, де він пройшов шлях від клінічного ординатора до доцента. Протягом п'яти років очолював кафедру госпітальної терапії № 2 Вінницького медичного інституту. У 1968 р. Борис Олексійович організував і очолив курс ендокринології при кафедрі терапії, а з 1977 р. був незмінним завідувачем кафедри ендокринології, що була організована за його ініціативою й стала першою в Радянському Союзі. Саме тоді проявилися його непересічні здібності не тільки як вченого, а й як педагога, клініциста, вихователя наукових і лікарських кадрів, організатора охорони здоров'я. Протягом 12 років професор Б.О. Зелінський працював проректором із навчальної роботи Вінницького медичного інституту ім. М.І. Пирогова.

Професор Б.О. Зелінський – автор 10 монографій, співавтор першого в Україні підручника «Ендокринологія» для студентів медичних вузів, 30 методичних рекомендацій для лікарів-практиків із різних питань діагностики та лікування хворих, понад 400 наукових праць. Останньою його працею була монографія у двох томах «Від симптому до синдрому».

Професор Б.О. Зелінський як лектор користувався авторитетом серед студентів та лікарів. На базі очолюваної ним кафедри проходили підготовку лікарі з усіх областей України. В останні роки завдяки його авторитету провідного клініциста-ендокринолога України були проведені візні цикли більш ніж у десяти областях.

На кафедрі під керівництвом професора Б.О. Зелінського проводились сучасні наукові дослідження, захищено 18

кандидатських та одна докторська дисертація, у тому числі виконані практичними лікарями. Щорічно проводились обласні науково-практичні конференції з актуальних питань клінічної ендокринології. Він був президентом асоціації ендокринологів Вінниччини, членом редакційної ради чотирьох журналів, членом Центральної методичної комісії МОЗ України.

Як завідувач клінічної кафедри, професор Б.О. Зелінський значну увагу приділяв організаційно-методичній та лікувально-профілактичній роботі безпосередньо в клініці і в районах області. За його участю у Вінниці відкрито перший в Україні багатопрофільний клінічний диспансер, впроваджено сучасні методи діагностики та лікування, створено єдиний колектив однодумців – лікарів диспансеру та клініки.

1981 р. при кафедрі був започаткований курс післядипломної підготовки з ендокринології лікарів України, зрештою кафедра стала базовою при МОЗ України з післядипломної підготовки. Колективом кафедри під керівництвом Б.О. Зелінського за завданням МОЗ України були підготовлені навчальні програми та навчальний план для лікарів-ендокринологів, сімейних лікарів, дитячих ендокринологів із тематичного удосконалення, спеціалізації, передатестаційних циклів, що були затверджені МОЗ України. Комп'ютерна версія підготовлених та затверджених МОЗ України тестів для базового, поточного та заключного контролю знань лікарів, які навчаються на ФПДП, використовується в навчальному процесі. Кафедрою успішно проводяться візні передатестаційні цикли в різних областях України. Б.О. Зелінський був членом Центральної методичної комісії МОЗ України, членом ЦМК та головою методичної комісії з післядипломної підготовки ВДМУ, саме він першим запропонував здійснювати оцінку роботи лікаря за бальною системою.

Як з людиною та керівником з Борисом Олексійовичем працювати було і важко, і легко. Важко, тому що він був вимогливим і нещадним до найменших недоліків у роботі. Легко, тому що в будь-який період доби, у свята й будні до нього можна було звернутися за консультативною допомогою, і ця допомога була безвідмовною й повною. Усіх нас, своїх учнів, він завжди підтримував у разі виникнення скрутних ситуацій. Легко, тому що, вказуючи нам на наші мимовільні помилки й упущення в клініці, за її межами всю відповідальність він брав на себе. Легко, тому що ми бачили перед собою високий зразок самовідданого й безкорисливого служіння хворим людям і медицині.

Є люди, про яких забувають ще за життя, інші ж і після смерті продовжують жити в закладених ними традиціях, справах їх учнів та послідовників. До останніх належить Борис Олексійович Зелінський.

Керівник експериментального відділу ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (м. Харків), доктор медичних наук, професор Вікторія Віталіївна Полторак присвятила свій виступ найбільш поширеному ендокринному захворюванню – цукровому діабету (ЦД) – та звернула увагу учасників конференції на важливість своєчасного та адекватного контролю глікемії для попередження кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ЦД.



– Поєднання ЦД та кардіоваскулярної патології представляє собою дуже небезпечний тандем. Доведено, що ЦД є серйозним незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань та саме від них помирає більшість хворих на діабет.

Установлено, що ризик розвитку судинних катастроф корелює з тривалістю діабету. У двадцятирічному дослідженні з оцінки стану здоров'я медичних працівників Nurses' Health Study, яке проводилося в США в період з 1976 по 1996 р. за участю 117 629 медсестер, було показано, що наявність ЦД на момент включення в дослідження у 5 разів збільшувала ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ) та інсульту за період спостереження порівняно з особами без порушень вуглеводного обміну. У пацієнтів, у яких ЦД був діагностований уже під час дослідження, відносний ризик серцево-судинних подій становив 2,82 до виявлення діабету і 3,71 після його виявлення. Ці дані підтверджують запропоновану 2005 р. А.І. Vinik гіпотезу «цокаючого годинника», згідно з якою ризик кардіоваскулярних ускладнень, асоційованих з порушеннями вуглеводного обміну, підвищується набагато раніше, ніж діагностується ЦД 2 типу, й продовжує невпинно зростати з часом. Таким чином, годинниковий механізм «бомби» запускається задовго до клінічних ознак діабету.

Надзвичайна важливість цієї проблеми відображена в останніх сумісних рекомендаціях ADA та EASD щодо ведення пацієнтів з ЦД 2 типу (2012), у яких зниження кардіоваскулярного ризику розглядається як головний фокус терапії ЦД 2 типу.

У той самий час результати трьох знакових діабетологічних досліджень (ADVANCE, ACCORD, VADT), у яких за допомогою інтенсивної цукрознижувальної терапії досягалась медіана $HbA_{1c} < 7\%$, не продемонстрували статистично значимого зниження ризику серцево-судинних захворювань завдяки жорсткому контролю глікемії. Отже, стало зрозумілим, що цілком задовільний на перший погляд глікемічний контроль при тривалому перебігу ЦД 2 типу не може забезпечити значимого



Б.О. Зелінський

зниження частоти кардіоваскулярної патології, яка є основною причиною смерті цих хворих. Але при проведенні субаналізу з розподілом пацієнтів на підгрупи залежно від тривалості діабету (до 5 років та більше 5 років), виявилось, що у разі невеликої тривалості ЦД за відсутності макро- та мікрораскороюваної патології інтенсивна цукрознижувальна терапія здатна суттєво зменшити серцево-судинну захворюваність та смертність.

У свою чергу, дослідження UKPDS продемонструвало достовірне зниження ризику кардіоваскулярної й загальної смертності та ІМ у хворих на ЦД 2 типу тільки через 10 років після початку інтенсивного контролю глікемії, що підтвердило наявність ефекту «метаболічної пам'яті».

Таким чином, для суттєвого зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД та їх смертності недостатньо лише досягнення контролю глікемії. Потрібно, щоб адекватна цукрознижувальна терапія була розпочата якомога раніше й глікемічний контроль був тривалим.

Провідний науковий співробітник відділу некоронарогенних захворювань міокарда ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеска НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олена Геннадіївна Несукай зупинилась на питаннях лікування артеріальної гіпертензії (АГ) та дисліпідемії у хворих на ЦД.



– Від серцево-судинних захворювань помирає близько 80% пацієнтів з ЦД, а ризик розвитку ІМ у них більше ніж втричі перевищує відповідний показник у загальній популяції. Саме тому крім жорсткого контролю глікемії важливим компонентом ведення хворих на ЦД є корекція інших факторів серцево-судинного ризику, перш за все артеріального тиску та рівня ліпідів (із застосуванням препаратів, що не погіршують метаболічний профіль).

Оскільки хворі на ЦД належать до групи високого кардіоваскулярного ризику, цільові значення АТ не мають перевищувати 130/85 мм рт. ст. Препаратами першої лінії для медикаментозної терапії АГ у хворих на ЦД є діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію тривалої дії, антагоністи рецепторів ангіотензину II, β -адреноблокатори. Не слід призначати β -адреноблокатори в комбінації з тiazидними діуретиками пацієнтам з метаболічним синдромом та ризиком виникнення ЦД, оскільки дані препарати погіршують метаболічний профіль.

Продовження на стор. 14.

Пам'яті Бориса Олексійовича Зелінського присвячується

Продовження. Початок на стор. 13.

Поєднання АГ з гіперхолестеринемією підвищує ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у 2-4 рази. У хворих з АГ та ЦД 2 типу цільовий рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності має бути меншим 2,5 ммоль/л. Таким пацієнтам рекомендується призначати статини навіть при нормальних показниках рівня холестерину.

Керівник відділу загальної ендокринної патології і обміну речовин ДУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Валерій Анатолійович Олійник ознайомив учасників конференції з сучасними уявленнями про роль гормонів жирової тканини (адипокінів) в регуляції обміну речовин та їх клінічним значенням.



– Жирова тканина є метаболічно активною та виконує певні ендокринні та імунні функції.

Найбільш вивчений на сьогоднішній день гормон жирової тканини – лептин. Він синтезується і підшкірною, і вісцеральною жировою тканиною. Його продукцію стимулюють інсулін, глюкокортикоїди, естрогени, а інгібують – катехоламіни, тестостерон, тиреоїдні гормони, соматотропін, дієта з великою кількістю жирів та вищих жирних кислот. Активація рецепторів лептину в аркуатному та вентромедіальному ядрах гіпоталамусу сприяє гальмуванню відчуття голоду (через пригнічення синтезу нейропептиду Y) та підвищенню активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи з посиленням затрат енергії організмом. Через рецептори в жировій тканині лептин гальмує ліпогенез, стимулює ліполіз, сприяє окисленню жирних кислот у м'язах і тим самим знижує ліпотоксичність. Підвищення рівня лептину в крові вважається пусковим сигналом для початку пубертату й свідченням того, що його пік співпадає із зростанням вмісту тестостерону в крові у хлопчиків та формуванням молочних залоз у дівчаток. Вважається, що тільки при достатньому рівні лептину можливі нормальний менструальний цикл і фертильність у жінок. Діти з вродженим дефіцитом лептину внаслідок генетичної мутації мають підвищений апетит, гіперінсулініемію з підвищеним ризиком розвитку ЦД 2 типу, гіпогонадизм, вторинний гіпотиреоз, Т-клітинний імунodefіцит. Підшкірне введення рекомбінантного лептину у таких дітей сприяло стійкому зниженню маси тіла, нормалізації пубертатного розвитку та зникненню гіпотиреозу. Рівень лептину підвищується при табакокурінні, отже збільшення маси тіла після відмови від цієї звички може бути пов'язане зі зниженням гормону в крові.

Досить добре вивчений й інший гормон жирової тканини – адипонектин, що продукується зрими адипоцитами переважно підшкірної жирової клітковини. Адипонектин чинить антиатеросклеротичну дію та підвищує чутливість тканин до інсуліну. Було показано, що гіпоадипонектинемія є незалежним

фактором ризику розвитку ЦД 2 типу, ІХС, ІМ, АГ. У разі недостатньої кількості адипонектину його антиатерогенна дія знижується. Гіпоадипонектинемія може бути генетично зумовленою, також її розвитку сприяє ожиріння. Пригнічують секрецію адипонектину інсулін, катехоламіни, глюкокортикоїди, фактор некрозу пухлини, підвищують – тiazолідиндіони.

Ще один з адипокінів – фактор некрозу пухлин – має пряме відношення до розвитку інсулінорезистентності та ЦД 2 типу. Надлишок адипокіну призводить до активації фосфорилування амінокислоти серину замість тирозину в інсулінових рецепторах, що зумовлює порушення передачі сигналу на рецепторному рівні та розвитку інсулінорезистентності.

Інтерлейкін-1β також належить до адипокінів й може спричинити стимуляцію апоптозу клітин (розвиток аутоімунного тиреоїдиту, ЦД 1 типу, недостатність надниркових залоз та ін.).

Останнього часу відкрито ряд інших гормонів жирової тканини, роль яких наразі активно вивчається: вісфатин, резистин, апелін, оментин, васпін тощо.

Керівник відділення клінічної андрології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук, професор Євген Васильович Лучицький розповів про вікові аспекти андрогенодефіциту в чоловіків.



– Останнім часом відмічається підвищена цікавість науковців до чоловічого андрогенодефіциту. Це пов'язано з високою середньою тривалістю життя чоловіків у розвинувтих країнах, яка сьогодні наближається до 80 років.

Згідно з сучасними уявленнями процес старіння чоловічого організму починається зі зниження рівня тестостерону. Після 30 років рівень загального тестостерону знижується на 1% у рік, а рівень вільного тестостерону – на 1,5% паралельно з підвищенням рівня С-стероїдів'язуючого глобуліну.

Дефіцит андрогенів, що спостерігається в похилому та старечому віці (пізній гіпогонадизм), сприяє швидкому прогресуванню супутніх захворювань, зокрема атеросклерозу, та передчасній смертності. У популяційному дослідженні EPIC-Norfolk (2007) було продемонстровано чітку залежність тривалості життя від рівня тестостерону. Концентрація тестостерону, менша за нижню межу норми (8,7 нмоль/л), асоціювалась із вірогідно меншою тривалістю життя порівняно з нормальним рівнем цього гормону. Якщо рівень тестостерону становив менше 8,7 нмоль/л, в 1,9 раза підвищувалася загальна смертність, у 3,3 раза – смертність від раку, в 1,93 раза – смертність від серцево-судинних захворювань порівняно з чоловічою популяцією з нормальним рівнем тестостерону. У чоловіків із низьким рівнем тестостерону ризик захворіти на вісцеральне ожиріння в 2,4 раза, ЦД 2 типу в 2 рази та АГ у 1,8 раза вищий.

У наш час лікування андрогенодефіциту має на меті не тільки відновлення

статевої активності чоловіка, а й відновлення ряду метаболічних параметрів, збільшення м'язової маси та сили, підтримання мінеральної щільності кісток та зниження ризику переломів, покращення нейропсихологічних функцій (пам'яті, настрою). На сьогоднішній день не викликає сумнівів доцільність замісної терапії тестостероном у чоловіків із симптомами гіпогонадизму та рівнем тестостерону в крові, нижчим за 8 нмоль/л. Якщо рівень тестостерону нижчий за 12 нмоль/л, наявні симптоми гіпогонадизму та/або статевої розлади, замісна терапія є методом вибору.

Член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Тетяна Феоданівна Татарчук (ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ) у своїй доповіді торкнулась проблемних питань замісної гормональної терапії (ЗГТ) в період менопаузи у жінок.



– Проблема клімаксу стала більш актуальною в останні десятиліття у зв'язку зі значним збільшенням тривалості життя. Сьогодні близько 1/3 тривалості життя сучасної жінки припадає на період менопаузи. Прийнято також виділяти перехідний період – пременопаузу тривалістю близько 10 років – до настання менопаузи, протягом якого також доцільно проводити певну медикаментозну підтримку для попередження ранньої менопаузи та патологічних змін. Це період відносної гіпогестагенемії, коли рівень гестагенів нижчий за норму, але все ще більший за прогестерон. У гіпогестагенній фазі підвищується ризик розвитку пухлинних процесів (міоми, гіперплазії ендометрія та ін.). Цю фазу змінює гіпоестрогенна фаза, що свідчить про перехід у постменопаузу (період після останньої самостійної менструації).

Як розпізнати початок пременопаузи? На сьогоднішній день визначення рівня стероїдних гормонів не вважається чутливим методом діагностики пременопаузи у зв'язку з великою розбіжністю результатів. Тому з метою діагностики використовують визначення антимюллерового гормону. Якщо його рівень менший 0,5 нмоль/л, це свідчить про перехідний період та зниження репродуктивного потенціалу. У цей час можуть відмічатися вазомоторні симптоми, розлади сну, порушення менструального циклу. Поглиблення дефіциту естрогенів у подальшому призводить до розвитку атрофії слизової оболонки вагіни, диспареунії, атрофії шкіри, урогенітальних порушень.

Для профілактики розвитку передчасного клімаксу рекомендується ЗГТ (прийом естрогенів, гестагенів, андрогенів), фітоестрогенів, селективних модуляторів естрогенних рецепторів (SERM), тканинно-селективних регуляторів естрогенної активності (STEAR). Показанням для ЗГТ є також клімактеричний синдром, урогенітальна атрофія, профілактика та лікування постменопаузального остеопорозу, сукупність інших естрогендефіцитних трофічних та метаболічних порушень, що знижують якість життя жінки. Естрогени мають довготривалий позитивний

вплив, що зберігається протягом 1-2 років після припинення терапії. При цьому вираженість захисного впливу естрогенів значно вища серед жінок із високим віхідним ризиком серцево-судинних захворювань.

Завідувача відділу клінічної ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», доктор медичних наук, професор Оксана Олегівна Хижняк розповіла про роль негативних факторів перинатального розвитку у формуванні метаболічного синдрому (МС) та можливі механізми реалізації цих ефектів у зрілому віці.



– Низька маса тіла при народженні для певного терміну вагітності є фактором ризику низькорослості, ниркової та легеневої дисфункції, остеопенії, когнітивних порушень, а також МС. У світовій літературі загальноприйнятим є термін small for gestational age (SGA), коли маса та/або довжина тіла при народженні менша або дорівнює двом сигмальним відхиленням (2SD) для даного гестаційного віку. Наприклад, при гестаційному віці, більшому за 37 тижнів, такою є маса менше 2500 г.

На сьогодні доведено, що низька маса тіла при народженні є фактором ризику розвитку МС та ЦД 2 типу. Так, у дослідженні Levy-Marchal et al. (2006) було показано, що серед молодих людей у віці 22 років, народжених із SGA, поширеність МС становила 2,3%, тоді як серед їх ровесників, народжених з нормальною масою тіла, цей показник був на рівні 0,4%. В іншому дослідженні, проведеному в США, було показано, що як недостатня, так і надлишкова маса тіла при народженні асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ЦД 2 типу (Gluckman, Hanson, 2004).

Для пояснення такого взаємозв'язку було запропоновано декілька теорій. Гіпотеза фетального походження МС за Девідом Баркером базується на низькій епідеміологічних досліджень, присвячених вивченню низької ваги при народженні як можливого фактору ризику розвитку АГ, інших серцево-судинних захворювань та ЦД 2 типу в зрілому віці, тобто захворювань, у патогенезі яких певну роль відіграє резистентність до інсуліну. Згідно з даною теорією недостатнє живлення плоду призводить до перерозподілу поживних речовин на користь нервової та імунної системи. При цьому має місце функціональна недостатність інших органів (включаючи підшлункову залозу), зниження маси β-клітин підшлункової залози, компенсаторна резистентність до інсуліну, патологія розвитку судинної стінки.

Згідно з фетальною інсуліновою гіпотезою А.Т. Hattersley та J.E. Tooke асоціація між низькою вагою при народженні та інсулінорезистентністю у зрілому віці є генетично зумовленою. Гени, що відповідають за формування резистентності до інсуліну, сприяють затримці внутрішньоутробного розвитку плода.

Гіпотеза прискорених темпів росту пов'язує обмеження внутрішньоутробного розвитку плода відносно до реалізації індивідуального генетичного потенціалу з подальшим прискоренням темпів росту в постнатальному періоді. Прискорення темпів росту в ранньому дитячому віці за рахунок збільшеного прийому їжі може мати негативні довгострокові ефекти у зрілому віці.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**