

- системний підхід до управління якістю.
- постійне поліпшення якості медичної допомоги.
- обґрунтоване прийняття рішень, заснованих на фактах.
- взаємовигідні відношення з надавачами медичних послуг усіх рівнів.

Ці принципи повинні лягти в основу розробки і використання нових стандартів надання діагностично-лікувальної допомоги населенню, які повинні базуватися на широкому впровадженні наукових розробок в області управління і лікувально-діагностичних технологій, високому ступені комп'ютеризації всіх операцій управління, максимальному використанні можливостей людини, систематичному навчанні персоналу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Постовит В.А. О значении клинического метода в современной диагностике // Советская медицина .- 1991 .- № 12.- С.47-50.
2. Заплотинський Б.А., Єщенко П.С. Використання досвіду зарубіжних країн для переходу від забезпечення до управління якістю в управлінні // Международная научно – техн.конф. студенчества и молодежи: Мир информации и телекоммуникации.- тез. докл.- Киев, 4-6 декабря 2002 г. - С.224-226.
3. Каневський О.С.,Кислий В.М., Ткачук І.С. Передумови застосування логістичних підходів у галузі медицини // Медицина транспорту України .- 2005. - № 12 /14/.- С.22-29.
4. Пузич Я.І. Розробка і використання стандартів якості роботи лікувально – профілактичних закладів в сучасних умовах //Мат.науч.-пр.конф. ”Профілактика, діагностика та лікування - основні складові терапії “.- тез. Доповідей. - Харків,19 жовтня 2006р.- С.72.

**Я.І.ТОМАШЕВСЬКИЙ, О.І.БУМБАР,
О.Я.ТОМАШЕВСЬКА, Р.Д.МАКАР**

РЕЗУЛЬТАТИ ДІЯЛЬНОСТІ „НАУКОВОЇ КОМІСІЇ З АКТУАЛЬНИХ ПИТАНЬ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ” ЛЬВІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ імені Данила Галицького (Повідомлення 1)

Стаття присвячена підсумкам діяльності Львівських науковців в галузі актуальних питань ендокринології

Статья посвящена итогам деятельности Львовских ученых в области актуальных вопросов эндокринологии

The article is devoted to the results of activity of the Lvov scientists in area of actual questions of endocrinology

Згідно із наказом (№662/193 від 27.05.1993р./ ректора Львівського державного медичного інституту академіка НАН України М.П.Павловського та начальника управління охорони здоров'я Львівської облдержадміністрації З.О.Криворучка, у 1993 р. заснована „Наукова комісія з актуальних питань ендокринології”, її початкова назва „Патологія щитовидної залози у Прикарпатті”. У складі комісії: професор Я.І.Томашевський (голова), доцент Р.Д.Макар (секретар), Ю.М.Вендилович (головний ендокринолог Львівської області), академік І.І.Даценко, професор О.В.Лукавецький, доцент А.Ю.Рудницька, В.І.Цибуківська (головний ендокринолог м. Львова). З науковою проблемною комісією співпрацювали докторанти: доцент О.Я.Томашевська (вивчення метаболічного синдрому) та доцент О.І.Бумбар (дослідження вуглеводного обміну при захворюваннях пародонту).

Основні напрямки наукової діяльності комісії:

1. Опрацювання програми епідеміологічних досліджень стосовно цукрового діабету та патології щитоподібної залози;
2. Підготовка науково-педагогічних кадрів;
3. Координація своєї діяльності із профільними інститутами, кафедрами, установами, товариствами щодо організації боротьби із ендокринними захворюваннями.

Матеріали публікуються згідно із доповіддю голови комісії проф. Я.І.Томашевського на засіданнях Вченої ради університету та Лікарської комісії НТШ (2005 р.)

1. Програма епідеміологічних досліджень в ендокринології

Актуальність проблеми

Рання діагностика та профілактика ендокринних захворювань посідає одне з провідних місць у діяльності медичних установ, сімейних та дільничних лікарів [4,5]. Проте, методичні підходи щодо реалізації поставлених завдань залишаються недосконалими, що затрудняє раннє виявлення порушень гормональної регуляції в організмі.

Перспективним є вивчення можливостей дослідження у клінічній практиці функціонального стану циклу Корі (рис. 1) як важливої інсулінозалежної регуляційної системи, що забезпечує інтеграцію кругообороту вуглецевих скелетів глюкози та лактату (пірувату) між печінкою (процес глюконеогенезу) та м'язами (процес гліколізу). У профілактичній та клінічній ендокринології до нині не приділяли належну увагу вивченню гормональної регуляції циклу Корі, хоча описав цей механізм та отримав за його відкриття Нобелівську премію видатний американський біохімік Карл Фердинанд Корі ще у 1947 році.

На матеріалі багатотисячних пошукових досліджень (25379 осіб) ми вперше склали досконалу програму профілактичних обстежень у Прикарпатському регіоні на етапах первинної медико-санітарної опіки населення. Програма містить основний елемент - діагностику толерантності циклу Корі до глюкози, а також допоміжні розділи, що практикуються як другий етап динамічних спостережень за пацієнтами (визначення піруватдегідрогеназної (ПДГ) активності крові, забезпеченості організму тіаміном, піридоксином та альфа-випоевою кислотою).

На першому етапі для виявлення функціонального стану гліколізу та глюконеогенезу на 120-й хвилині глюкозотолерантного тесту у капілярній крові визначають сумарний вміст альфа-кетокислот та глюкози. Поряд із цим, у сечі нічній (період активації глюконеогенезу) та прандіальній 2-х годинній (період активації гліколізу) досліджують рівень альфа-кетокислот.

Наводимо уніфікований метод визначення вмісту альфа-кетокислот у крові та сечі.

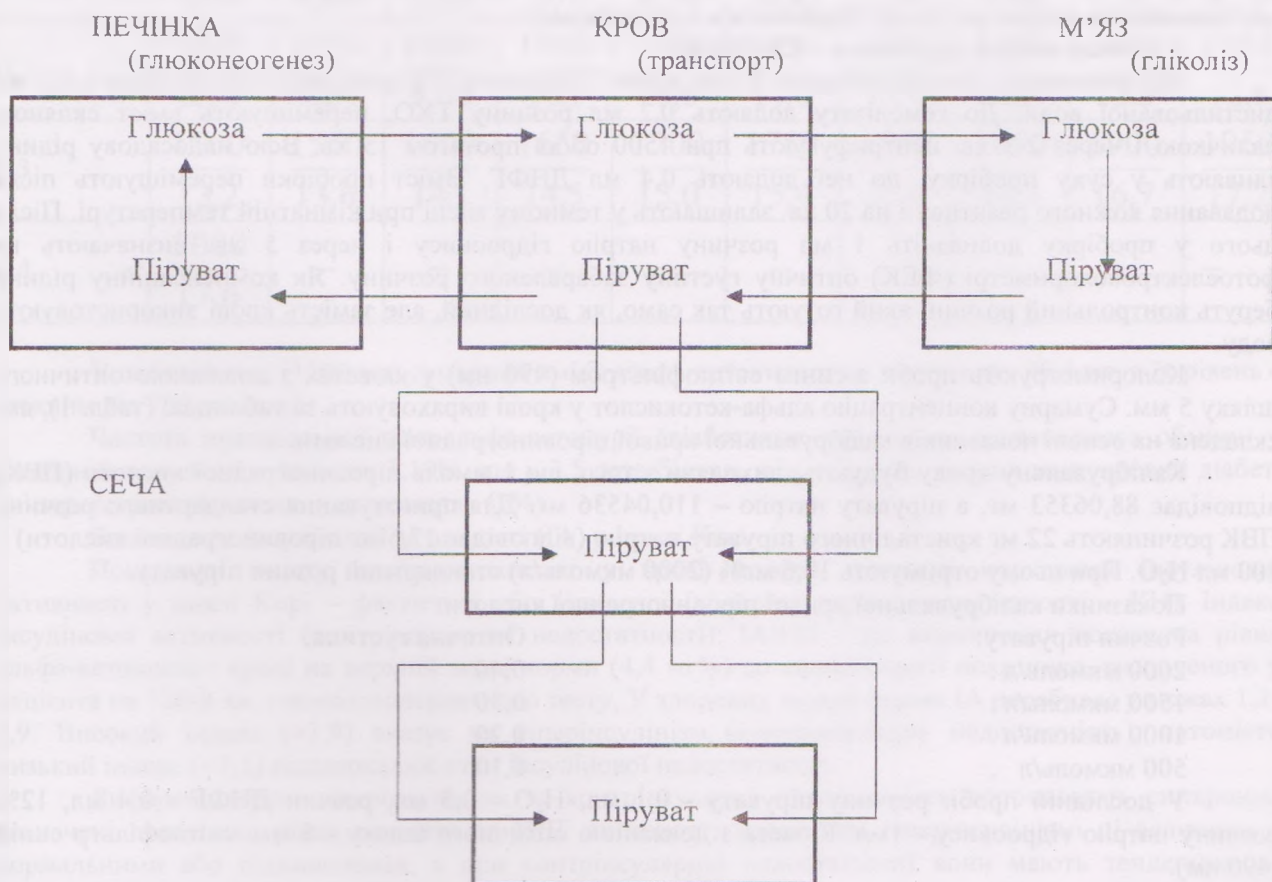


Рис. 1. Цикл Корі
Матеріал та методи

До альфа-кетокислот відносяться піруват, оксалосукцинат, альфа-кетоглютарат, та оксалоацетат. Їх вміст збільшується у крові та сечі при порушенні вуглеводного, білкового та ліпідного обміну, В₁-гіповітамінозі, цукровому діабеті [1-7]. Зіставлення показників нічної постпрандіальної альфа-кетонурії дає можливість оцінювати толерантність до глюкози механізмів

глюконеогенезу та гліколізу в умовах навантаження організму вуглеводами. у таких умовах підвищений рівень альфа-кетокислот у крові віддзеркалює стан інсулінової недостатності, а їх дефіцит є виявом гіперінсулінізму.

До найважливіших у діагностичному відношенні метаболітів слід віднести піровиноградну кислоту. Вона утворюється у тканинах у процесі розпаду вуглеводів (глюкози та глікогену), ряду амінокислот (аланіну, серину, цистеїну тощо), а також при дегідруванні молочної кислоти. Піровиноградна кислота може перетворюватися у ацетилкоензим А, окислення якого у циклі трикарбонових кислот забезпечує синтез АТФ: вона бере участь у біосинтезі ацетилнейрамінової кислоти, глюкози, глікогену. Піровиноградна кислота має велике значення для обміну речовин у центральній нервовій системі [1].

Найчутливіші і специфічні є ферментаційні методи визначення піровиноградної та молочної кислот. Але для їх проведення необхідний кристалічний фермент лактатдегідрогеназа, а також спектрофотометр. У клінічній практиці ширше використовують простіші не ферментаційні способи дослідження альфа-кетокислот [1].

Визначення сумарного вмісту альфа-кетокислот у крові модифікованим методом Умбрайта

Принцип. Альфа-кетокислоти крові та сечі конденсуються з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням гідразону, який у лужному середовищі дає червоно-оранжеве забарвлення розчину. Його інтенсивність пропорційна концентрації альфа-кетокислот, яку вимірюють при довжині хвилі 470 нм (ФЕК, синій світлофільтр 490).

Реактиви. 1. Розчин трихлороцтової кислоти (ТХО) – 50 г/100мл.

2. Розчин 2,4-динітрофенілгідразину (ДНФГ). 50 мг реактиву розчиняють у 10 мл концентрованої соляної кислоти при слабкому підігріванні суміші. Об'єм розчину доводять дистильованою водою до 50 мл. Зберігають у холодильнику.

3. Розчин натрію гідроокису - 12г/100 мл.

Хід визначення. З пальця беруть 0,1 мл крові і змішують її у центрифужній пробірці з 0,5 мл дистильованої води. До гемолізату додають 0,2 мл розчину ТХО, перемішують вміст скляною паличкою і через 2-3 хв. центрифугують при 1500 об/хв протягом 15 хв. Всю надосадову рідину зливають у суху пробірку, до неї додають 0,4 мл ДНФГ. Вміст пробірки перемішують після додавання кожного реактиву і на 20 хв. залишають у темному місці при кімнатній температурі. Після цього у пробірку доливають 1 мл розчину натрію гідроокису і через 5 хв. визначають на фотоелектроколориметрі (ФЕК) оптичну густина забарвленого розчину. Як компенсаційну рідину беруть контрольний розчин, який готують так само, як дослідний, але замість крові використовують воду.

Колориметрують проби з синім світлофільтром (490 нм) у кюветах з довжиною оптичного шляху 5 мм. Сумарну концентрацію альфа-кетокислот у крові вираховують за таблицею (табл. 1), яка складена на основі показників калібрувальної кривої піровиноградної кислоти.

Калібрувальну криву будують, виходячи з того, що 1 ммоль піровиноградної кислоти (ПВК) відповідає 88,06353 мг, а пірувату натрію – 110,04536 мг. Для приготування стандартного розчину ПВК розчиняють 22 мг кристалічного пірувату натрію (відповідає 17,6 мг піровиноградної кислоти) у 100 мл H₂O. При цьому отримують 17,6 мг% (2000 мкмоль/л) стандартний розчин пірувату.

Показники калібрувальної кривої піровиноградної кислоти:

Розчин пірувату:	Оптична густина:
2000 мкмоль/л	0,40
1500 мкмоль/л	0,30
1000 мкмоль/л	0,20
500 мкмоль/л	0,10

У дослідній пробі: розчину пірувату - 0,1 мл, H₂O - 0,5 мл, розчин ДНФГ - 0,4 мл, 12% розчину натрію гідроокису - 1мл. Кювета з довжиною оптичного шляху - 5 мм, світлофільтр синій (490 нм).

При удосконаленні методу визначення сумарного вмісту альфа-кетокислот у крові та сечі враховано досвід П.М.Бабаскіна (1976), який дозволяє проводити дослідження безпосередньо у безбілковому центрифугаті крові, а не в толуоловому екстракті.

У здорових людей сумарна концентрація альфа-кетокислот у капілярній крові натще і на 120 хв. глюкозотолерантного тесту є у межах 250-500 мкмоль/л (2,2-4,4 мг%) і в середньому становить 375 мкмоль/л (3,3 мг%). Рівень пірувату крові складає п'яту частину загального вмісту альфа-кетокислот і становить 0,4-0,8 мг% (49-91 мкмоль/л). Прандіальна гіперальфакетонемія (> 4,4 мг%)

вказує на інсулінову недостатність, натомість понижений рівень альфа-кетокислоту крові (< 2,2 мг%) віддзеркалює стан гіперінсулінізму.

Визначення сумарного вмісту альфа-кетокислот у сечі

У пробірку вносять 0,1 мл сечі, 0,5 мл дистильованої води і 0,4 мл 0,1% розчину 2,4-динірофенілгідразину. Вміст пробірки змішують після додавання кожного реактиву і на 20 хв. залишають у темному місці при кімнатній температурі. Після цього у пробірку доливають 1 мл 12% розчину натрію гідроокису і через 5 хв. визначають на ФЕКУ оптичну густину забарвленого розчину. Як компенсаційну рідину беруть контрольний розчин, який готують так само, як дослідний, але замість сечі використовують воду.

При обчисленні вмісту альфа-кетокислот у сечі використовують таблицю (табл. 1).

Таблиця 1

Обчислення рівня альфа-кетокислот в крові та сечі

Оптична густина	Соті частки показника оптичної густини									
	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
Рівень альфа-кетокислот у сечі, $\frac{\text{МКМОЛЬ/Л}}{\text{МГ\%}}$										
0,0	-	$\frac{50}{0,44}$	$\frac{100}{0,88}$	$\frac{150}{1,32}$	$\frac{200}{1,76}$	$\frac{250}{2,20}$	$\frac{300}{2,64}$	$\frac{350}{3,08}$	$\frac{400}{3,52}$	$\frac{450}{3,96}$
0,1	$\frac{500}{4,40}$	$\frac{550}{4,84}$	$\frac{600}{5,28}$	$\frac{650}{5,72}$	$\frac{700}{6,16}$	$\frac{750}{6,60}$	$\frac{800}{7,04}$	$\frac{850}{7,48}$	$\frac{900}{7,92}$	$\frac{950}{8,36}$
0,2	$\frac{1000}{8,80}$	$\frac{1050}{9,24}$	$\frac{1100}{9,68}$	$\frac{1150}{10,1}$	$\frac{1200}{10,6}$	$\frac{1250}{11,0}$	$\frac{1300}{11,4}$	$\frac{1350}{11,9}$	$\frac{1400}{12,3}$	$\frac{1450}{12,8}$
0,3	$\frac{1500}{13,2}$	$\frac{1550}{13,6}$	$\frac{1600}{14,1}$	$\frac{1650}{14,5}$	$\frac{1700}{15,0}$	$\frac{1750}{15,4}$	$\frac{1800}{15,8}$	$\frac{1850}{16,3}$	$\frac{1900}{16,7}$	$\frac{1950}{17,2}$
0,4	$\frac{2000}{17,6}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-

У добовій сечі (1200 мл) сумарний вміст альфа-кетокислот не перевищує 70,4 мг, а їх рівень є нижчим від 700 мкмоль/л.

Частота прандіальної гіперальфа-кетонурії (діабетичне порушення вуглеводного обміну) у загальній популяції становить 7,19%, що у 3,5 раза більше, ніж кількість хворих на цукровий діабет, які зареєстровані у медичних закладах (2%).

Визначення інсулінової активності (ІА) у циклі Корі

Показники вмісту альфа-кетокислот у крові можуть служити маркерами інсулінової активності у циклі Корі – фактичної або відносної (контрінсулярної недостатності – КН). Індекс інсулінової активності (контрінсулярної недостатності): ІА/КН – це відношення показника рівня альфа-кетокислот крові на верхній межі норми (4,4 мг%) до аналогічного показника, визначеного у пацієнта на 120-й хв. глюкозотолерантного тесту. У здорових людей індекс ІА перебуває у межах 1,1-1,9. Високий індекс (>1,9) вказує на гіперінсулінізм (контрінсулярну недостатність), натомість низький індекс (<1,1) віддзеркалює стан інсулінової недостатності.

Диференціювати гіперінсулінізм та контрінсулярну недостатність допомагають синхронно визначені показники рівня глюкози та ПДГ активності крові: при гіперінсулінізмі ці величини є нормальними або підвищеними, а при контрінсулярній недостатності вони мають тенденцію до пониження.

Наводимо приклади:

1. Студент А., 1980 р. н. Рівень глюкози у крові – 4,4 ммоль/л, ПДГ-активності – 16,67 мккат/л (норма: 10,26–15,38 мккат/л), альфа-кетокислот – 2,2 мг% (норма: 2,2 – 4,4 мг%). Індекс ІА = 4,4:2,2 = 2,0 (норма: 1,1–1,9). Висновок: тенденція до гіперінсулінізму у циклі Корі. Рекомендовано повторне обстеження.

2. Студент В., 1980 р. н. Рівень глюкози у крові – 4,6 ммоль/л, ПДГ-активності – 17,86 мккат/л, альфа-кетокислот – 3,3 мг%. Індекс ІА = 4,4:3,3 = 1,33. Висновок: інсулінова активність у циклі Корі є нормальною.

3. Студент О., 1975 р. н. Рівень глюкози у крові – 4,7 ммоль/л, ПДГ-активності – 11,90 мккат/л, альфа-кетокислот – 0,88 мг%. Індекс ІА = 4,4:0,88 = 5,0. Висновок: гіперінсулінізм у циклі Корі. Рекомендовано обмежити солодощі у харчовому раціоні.

4. Студент Г., 1980 р. н. Рівень глюкози у крові – 4,6 ммоль/л, ПДГ-активності – 17,86 мккат/л, альфа-кетокислот – 3,3 мг%. Індекс ІА = 4,4:3,3 = 1,33. Рівень альфа-кетокислот у нічній сечі – 7,48 мг% (норма: до 6 мг%), а в прандіальній сечі – 11,4 мг% (норма: до 8,8 мг%). Висновок: В₁-вітамінна недостатність. Призначено “Ундевіт” тричі на день після їжі протягом 20 днів. Контроль – за 1 місяць.

5. Хворий З., 1940 р. н. Клінічний діагноз: Цукровий діабет. 2 тип, фаза декомпенсації. Приймає манініл по 5 мг тричі на день. Рівень глюкози у крові – 12,4 ммоль/л, ПДГ-активності – 15,79 мккат/л, альфа-кетокислот – 1,1 мг%. Індекс ІА = 4,4:1,1 = 4,0. Висновок: Ятрогенний гіперінсулінізм у хворого на цукровий діабет, викликаний передозуванням манінілу. Рекомендації: відмінено манініл і призначено сіофор по 425 мг двічі на день. Контроль – за 2 тижні.

6. Хворий М., 1935 р. н. Клінічний діагноз: Цукровий діабет, 2 тип, середня важкість, фаза субкомпенсації. Приймає „Діабетон MR” по 1 табл. один раз на день перед сніданком. Рівень глюкози у крові – 7,4 ммоль/л, ПДГ-активності – 14,3 мккат/л, альфа-кетокислот – 4,4 мг%. Індекс ІА = 4,4:4,4 = 1,0. Висновок: Призначена доза „Діабетону MR” недостатньо стимулює бета-клітини панкреатичних островців, про що свідчить гіперглікемія (7,4 ммоль/л) на 120 хв глюкозотолерантного тесту та низький індекс інсулінової активності у циклі Корі(1,0). Рекомендовано удвічі збільшити добову дозу „Діабетону MR”.

Таблиця 2

Діагностика стану гормональної регуляції вуглеводного обміну за сумарною оцінкою даних стандартного, піруватемічного, піруватуричного та піруватдегідрогеназного тестів

Рівні у крові на 120-й хв. дослідження			Альфа-кетонурія, ммоль/л		Частота у загальній популяції
Альфа-кетокислот, ммоль/л	Глюкози, ммоль/л	ПДГ-активності мккат/л	Нічна	Прандіальна	
1. Фізіологічний урівноважений (нормореактивний)					
250-500	3,3-4,7	10-15	350-700	500-1000	36,99%
2. Фізіологічний збудливий (гіперреактивний)					
250-500	3,3-4,7	>15	350-700	500-1000	6,50%
3. Фізіологічний гальмівний (гіпореактивний)					
250-500	3,3-4,7	<10	350-700	500-1000	19,52%
4. Гіперінсулінізм первинний					
<250	<3,3	>15	<700	<1000	3,43%
5. Гіперінсулінізм реактивний (на фоні інсулінорезистентності)					
<500	<5,6	>15	>700	>1000	0,36%
5.1. Інсулінорезистентність I ступеня:				1000-1250	
5.2. Інсулінорезистентність II ступеня:				1250-1500	
5.3. Інсулінорезистентність III ступеня:				>1500	
6. Контрінсулярна недостатність (гіпотироз)					
<250	<4,7	<10	<700	<1000	4,45%
7. Мітохондріальний діабет компенсований (ПДГ-гіпотолерантність)					
>500	<7,8	<10	<700	<1000	19,18%
8. Мітохондріальний діабет декомпенсований (із В ₁ -вітамінною недостатністю)					
>500	<7,8	<10	>700	>1000	5,82%
9. Пірвиноградний діабет компенсований (інсулінорезистентність)					
>500	<7,8	>10	<700	<1000	2,74%
10. Пірвиноградний діабет декомпенсований (інсулінорезистентність)					
>500	<7,8	>10	>700	>1000	1,01%
Всього : 100,00%					
11. Порушення толерантності до глюкози					
>500	7,8-11,1	<15	>700	>1000	
12. Цукровий діабет					
>500	≥11,1	<15	>700	>1000	

Форма реєстрації досліджень стану
гормональної регуляції вуглеводного обміну

Прізвище, ініціали _____

Рік народження _____ Дата дослідження _____ 200__ р.

Адреса _____

1. А н а л і з к р о в і

1.1 Рівень глюкози: _____ ммоль/л (норма: 3,3 - 4,7 ммоль/л)

1.2 Рівень альфа-кетокислот: _____ мкмоль/л (норма: 250-500 мкмоль/л)

1.3 ПДГ-активність: _____ мккат/л (норма: 10,0-15,0 мккат/л)

2. А н а л і з с е ч і

Порція сечі	Об'єм сечі, мл	Показники вмісту альфа-кетокислот	
		мкмоль/л	кількість, мг
2.1 Нічна - глюконеогенна: (норма:)	(≤450)	(350-700)	(≤26,4)
2.2 Прандіальна - гліколітична: (норма:)	(≤225)	(500-1000)	(≤13,2)
2.3 Добова: (норма:)	(1200)	(≤700)	(≤70,4)
2.4 Інтеграційний коефіцієнт (ІК): -	(норма: 1,18-1,55)		

ІК - співвідношення показників концентрації альфа-кетокислот прандіальної та нічної порції сечі.

Висновок:

Нові методичні підходи стосовно епідеміологічних досліджень в ендокринології із залученням піруватемічного, піруватуричного та піруватдегідрогеназного тестів дають можливість чітко диференціювати три фізіологічні та дев'ять патологічних станів гормональної регуляції вуглеводного обміну (табл. 2). Форма реєстрації досліджень - табл. 3.

Результати виконаної праці можуть бути використані у медичній практиці як нової програми епідеміологічних досліджень щодо прихованої ендокринної патології з метою забезпечення здорового способу життя населення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. -2-е изд., перераб. и доп. - Мн.: Беларусь, 1982.- 366 с., ил.
2. Островский Ю. М. Тиамин // Экспериментальная витаминология /Под ред. Ю. М. Островского. - Минск: Наука и техника, 1979. - 552 с.
3. Подорожний П.Г., Томашевский Я.И. Клиническая витаминология. – Київ: Здоров'я. – 1977. – 144 с.
4. Мітохондріальний діабет. Піровиноградний діабет. Цукровий діабет /За ред. проф. Я.І.Томашевського. -Львів: НТШ, 2003. -168 с.
5. Томашевський Я., Томашевська О., Ференсович Н. Оптимізація методів дослідження вуглеводного обміну на етапах первинної медико-санітарної опіки населення // Лікарський збірник. Нова серія, том XIII. - Львів-Чикаго, 2004. - С. 122-127