

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ И ГИПОГЛИКЕМИЯ. НОВОЕ ПОНИМАНИЕ СТАРОЙ ПРОБЛЕМЫ

Крымский государственный медицинский университет
им.С.И.Георгиевского, Украина

В работе сопоставлены обзор литературы и собственные данные относительно гипергликемии и гипогликемии. Приведена историческая справка развития понятия сахарный диабет. Проанализированные даны ведущих школ по изучению гипергликемии. Отдельно обсуждены вопросы относительно определения глюкозы крови, глюкозотолерантного теста. Показано значение определения гликованого гемоглобина для контроля глюкозы крови. Сделан вывод, что гипергликемия и гипогликемия занимают существенное место при контроле разных заболеваний в клинике внутренних болезней.

Ключевые слова: гипергликемия, гипогликемия

V. A. Korolev

HYPERGLYCEMIA AND HYPOGLYCEMIA. A NEW UNDERSTANDING OF OLD PROBLEM.

The review of literature and own information for a hyperglycaemia and hypoglycemia were confronted in regard. The historical certificate of development of concept of diabetes mellitus was resulted in this manuscript. Information of leading schools of hyperglycemia was analysed on the study. Issues are separately discussed in relation to determination of glucose of blood, glucose tolerance test. The value of determination of glycated hemoglobin was rotined for control of glucose of blood. A conclusion was done, that a hyperglycemia and hypoglycemia occupy a substantial place at control of different diseases in the clinic of internal illnesses.

Key words: hyperglycemia, hypoglycemia

Проблема изменения содержания глюкозы в крови издавна привлекает внимание клиницистов, а ее мониторинг является краеугольным камнем проблемы сахарного диабета (СД) [41]. При этом важным и актуальным следовало бы считать как повышение глюкозы крови, то есть гипергликемию (Гп), так и ее снижение – гипогликемию. Гп-представляет собой состояние, при котором повышается содержание глюкозы крови, которое является следствием преобладания скорости поступления глюкозы в кровь над скоростью ее утилизации [13]. Причинами Гп является конечно СД, как уточненный, так и неуточненный (согласно МКБ-10). Ведь изучение предиабета – состояния предрасположенности к заболеванию, истоков СД – перспективно для решения таких важных вопросов как поиск новых диагностических критериев для раннего выявления метаболических нарушений, проверки гипотезы о генетической природе диабета, для разработки путей профилактики перехода в явный СД [12]. При этом одним из ведущих мероприятий по борьбе с СД является обеспечение современными средствами диагностики и массовым обследованием лиц с факторами риска [11]. До последнего времени Гп рассматривалась не более как парафеномен заболеваний. Однако Гп ассоциируется с плохим исходом у стационарных пациентов. Установлено, что Гп при поступлении у пациентов с острым коронарным синдромом является одним из основных предикторов выживаемости и повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, независимо от наличия или отсутствия СД 2 типа [16]. Частота нарушений углеводного обмена у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) составляет 61%, а частота острой левожелудочковой недостаточности в острый период ИМ и хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде достоверно увеличивается по мере прогрессирования нарушений углеводного обмена [2]. Кроме этого доказано, что гипергликемический синдром в раннем послеоперационном у больных с экстренными хирургическими заболеваниями и травмами следует оценивать как фактор, непосредственно влияющий на течение патологического процесса [27]. В то же время тяжелая Гп (выше 250 мг% или

13,5 ммоль/л) оказывает отрицательное воздействие на сосудистую, гемодинамическую и иммунную системы [47]. Обстоятельства показывают, что агрессивная терапия может улучшить клинический исход, приводить к повышению внимания управления глюкозой в стационарных условиях. Умение управлять Гп у госпитализированных больных с наличием и отсутствием явного СД минимизирует заболеваемость и смертность. В то же время затраты на лечение ассоциируются с этим синдромом [32]. Однако у леченых больных должен быть установлен такой уровень гликемии и глюкозурии, при которых будет возможным предупреждение гипогликемии [3].

Материал и методы

Термин **диабет** (англ. *Diabetes mellitus*) впервые был использован Деметриосом из Апамании (II век до нашей эры), происходит от греческого *διαβητης*, что означает «проникать сквозь». Таково было представление о диабете — состоянии, при котором человек непрерывно теряет жидкость и её восполняет, «как сифон», что относится к одному из основных симптомов диабета — полиурии (избыточное выделение мочи). В те времена СД рассматривался как патологическое состояние, при котором организм утрачивает способность удерживать жидкость. В 1675 г. Томас Уиллис (Thomas Willis) показал, что при полиурии (повышенном выделении мочи) моча может быть «сладкой», а может быть и «безвкусной». Он добавил к слову диабет (лат. *diabetes*) слово *mellitus*, что с латинского означает «сладкий как мёд» (лат. *diabetes mellitus*). Когда появились технические возможности измерять сахар не только в моче, но и в крови, выяснилось, что вначале сахар повышается в крови, и только когда его концентрация в крови превышает пороговое для почек значение (около 9 ммоль/л), только тогда он появляется и в моче. Мэтью Добсон (Matthew Dobson) доказал, что сладкий вкус мочи и крови больных диабетом обусловлен большим содержанием сахара. Древние индийцы заметили, что моча больных диабетом притягивает муравьёв и называли это заболевание «болезнью сладкой мочи» (*Madhumeha*). Корейские, китайские и японские аналоги этого слова основываются на той же идеограмме и так же

означает «болезнь сладкой мочи» [21]. Архимед вывел математическую модель, представляющую собой анатомию, физиологию, патологию применительно к диабету и его осложнениям [68]. Понятиям гликемия, глюкозурия было уделено немало времени французским физиологом Клодом Бернаром, который вызывал транзиторную гипергликемию и глюкозурию путем укола в дно IV желудочка мозга. Когда появились технические возможности измерять сахар не только в моче, но и в крови, выяснилось, что вначале сахар повышается в крови, и только когда его концентрация в крови превышает пороговое для почек значение (около 9 ммоль/л), только тогда он появляется и в моче [26]. Гликемия (от греч. *glykys* — сладкий и *haima* — кровь), содержание глюкозы в крови. Норма 80 — 120 мг% или 3,3-5,5 ммоль/л. Это одна из самых важных управляемых переменных у живых организмов (гомеостаз). Мощным толчком в изучении углеводов явился лабораторный синтез углеводов из формальдегида [5]. (1861-А.М.Бутлеров, Россия). Было установлено, что углеводмды (сахара) — органические соединения, состоящие из углерода, водорода и кислорода, причём водород и кислород входят в их состав в соотношении 2:1, как в воде, отсюда и появилось их название. По способности к гидролизу на мономеры углеводы делятся на две группы: простые (моносахариды) и сложные (олигосахариды и полисахариды). Сложные углеводы, в отличие от простых, способны гидролизироваться с образованием простых углеводов, мономеров. Простые углеводы легко растворяются в воде и синтезируются в зелёных растениях. Было доказано биологическое значение углеводов: 1. Углеводы выполняют пластическую функцию, то есть участвуют в построении костей, клеток, ферментов. Они составляют 2-3 % от веса. 2. Углеводы являются основным энергетическим материалом. При окислении 1 грамма углеводов выделяются 4,1 кал энергии и 0,4 г воды. 3. В крови содержится 100 — 110 мг/% глюкозы. От концентрации глюкозы зависит осмотическое давление крови. 4. Пентозы (рибоза и дезоксирибоза) участвуют в построении АТФ. 5. Углеводы выполняют защитную роль в растениях. С углеводами, с Гп напрямую связано понятие гликозилирование, которое является наиболее распространенной модификацией белков [26]. В научной литературе сложилось представление о двух, казалось бы, схожих процессах: гликозилирование и гликирование. Гликозилирование, а точнее трансгликозилирование, является ферментативным процессом, и представляет собой реакцию переноса углеводного остатка субстрата на акцептор, в роли которого может вступать другая молекула олигосахарида [15]. Гликирование же или неферментативное гликозилирование это присоединение к аминокруппе белка (пептида или аминокислоты) моносахаридного остатка с образованием основания Шиффа, а затем кетамина, и протекает этот процесс без участия ферментов. Для его осуществления необходимы следующие условия: 1) наличие свободных и неэкранированных NH₂ групп у белка; 2) наличие альдегидов; 3) достаточное время контакта; 4) способность белка быстро менять конформацию и возвращаться в исходное состояние. Теория гликозилирования была подробно изучена Bunn H.F. Им, а также впоследствии и другими авторами, в исследованиях *in vitro* было установлено, что реакционная способность углеводов по отношению к белку увеличивается в следующем направлении: глюкоза < манноза < галактоза < ксилоза < фруктоза < арабиноза < рибоза < 2-дезоксид-Д-рибоза < глиоксаль < метилглиоксаль [31]. Объединенная комиссия IUPAC по биохимической номенклатуре рекомендует использовать термин «гликирование» «glycation» для обозна-

чения неферментативного присоединения сахара к белку. Он предпочтительнее, чем название неферментативное гликозилирование «nonenzymatic glycosylation» [14]. Установлено, что в процессе гликирования принимают участие все три класса углеводов: моносахариды, дисахариды и полисахариды, с участием гликолипидов, гликопротеинов, гликоконъюгатов (ГК) и лектинов [15]. Гликирование есть разновидность посттрансляционной модификации белков, чрезвычайно широко распространено и встречается практически во всех эукариотических организмах, от дрожжей до человека. В процессах гликирования, в биосинтезе и преобразованиях ГК принимают участие сотни разнообразных ферментов. Все они в четкой последовательности сменяют друг друга. Изменение активности одного из них в каком-либо звене последовательно отлаженной цепи ферментативных реакций может привести к нарушениям в процессе гликирования. Большинство ферментов гликирования относятся к классам трансфераз (КФ 2.4) и гидролаз (КФ 3.2). Известны два основных типа ковалентных добавок олигосахаридов. Они затрагивают модификацию аминокислотных боковых цепочек: N-гликирование аминокрупп аспарагина и O-гликирование гидроксильных групп серина или треонина. Считается, что, по своей способности сокращать жизнь гликирование стоит на втором месте после повреждающего действия свободных радикалов. Гликирование способно быстро нарушаться и следовательно ложиться в основу патогенеза многих заболеваний. На сегодняшний день является полностью доказанным, что аномальное изменение углеводных компонент гликопротеинов сопровождается рядом заболеваний и, прежде всего, онкологические патологии [57]. Имеется обширная литература, документирующая статистические корреляции между изменением гликирования и прогнозами при раке. Нарушение гликирования при злокачественном росте у человека наблюдалось рядом ученых при иммунологических исследованиях еще в 50-е гг XX в. Первое четкое экспериментальное доказательство того, что злокачественная трансформация приводит к изменениям в процессе гликирования на поверхности клетки, было представлено в работах S.Nakomori [44]. Биологическая природа этого явления долго была неизвестна, пока S.Ogata и соавторы [7] не установили, что в трансформированных клетках увеличивается количество полиантенных структур. В дальнейшем было показано, что неопластическая трансформация и злокачественная прогрессия часто сопровождаются структурными изменениями в углеводной части жизненно важных макромолекул [53]. Доказана также роль гликирования в развитии болезни желудка и язвенных колитов, что может быть связано с развитием генетически детерминированного дефекта в синтезе или секреции муцина [42],[64]. Изменения гликирования может происходить как при колитах, так и при болезни Крона и идентичны таковым при колоректальном раке [33]. При кистозном фиброзе и хронических бронхитах обнаружены изменения гликирования в форме повышения сульфатации муцина [35]. Установлена связь между гликированием и развитием патогенной флоры [60]. Экспериментально показано, что агалактозный IgG, выделяемый из суставной жидкости при ревматоидном артрите может быть основным фактором в патогенезе деструкции суставов при данном заболевании. Обнаружено изменение гликирования сывороточных белков у пациентов с псоритическим артритом [66]. Доказано, что гликирование приводит к структурным аномалиям молекулы IgA, что играет ведущую роль в патогенезе IgA нефропатии [29].

Все технологии мониторинга глюкозы можно разделить на инвазивные, минимально-инвазивные и неинвазивные [61]. Традиционные инвазивные методы определения глюкозы крови, такие как ферментативные, редуктометрические и основанные на цветных реакциях, позволяют определять концентрацию глюкозы в крови на момент исследования и, к сожалению, не отражают распределение всей глюкозы по организму. Минимально-инвазивные методы основываются на определении уровня глюкозы в интерстициальной жидкости, которая в 45% представлена в ткани человеческой кожи. Минимально-инвазивный путь базируется на очень быстром изменении молекул глюкозы между плазмой крови и интерстициальной жидкостью кожи или подкожной клетчатки, гарантируя хорошую корреляцию между концентрацией глюкозы в крови и интерстициальной жидкостью. К этой группе методов можно отнести электроды глюкозы, трансдермальную технику, микродиализ, открытую проточную микроперфузию. Однако две проблемы ассоциируются с интерстициальными технологиями: процедура мониторинга доступна однократно и за время, которое необходимо для определения концентрации глюкозы крови может существенно измениться. Неинвазивные методы, рассчитывают концентрацию глюкозы после облучения тканей и основаны на взаимодействии восстанавливающих углеводов и аминокислот. Эта техника всегда определяет концентрацию глюкозы крови *in vivo* в отсутствие взятия крови. Наиболее подающие надежды неинвазивные технологии представляют собой радио волновое сопротивление, поляриметрию и спектроскопию. Особо значимым следует считать возможность отображения состояния конечных продуктов гликирования при помощи этих неинвазивных методов (в частности методом флуоресцентной спектроскопии). Так, например, установлено, что приоритетными считаются разработка новых источников света и сравнение их с традиционными источниками, а также установление соответствующих спектральных индексов и критериев, которые соответствуют концентрации глюкозы в крови. Показано, что спектроскопическое определение конечного гликированного продукта, основанного на его флуоресценции, может быть использовано для определения диабетического риска и является более высоким тестом по сравнению с гликемией натощак (пре Гл) и гликированным гемоглобином (HbA_{1c}) для выявления инсулинезависимого сахарного диабета (СД2) и нарушенной толерантности к глюкозе [57].

Не совпадает мнение исследователей в отношении определения глюкозы крови. При оценке данных гликемии всегда необходимо знать, каким методом проводилось исследование. Имеется большое количество способов определения глюкозы в крови, но наиболее подходящими можно считать методы глюкозооксидазный и Сомоджи-Нельсона. Глюкозооксидазный методом определяется истинная глюкоза крови, поэтому он является наиболее специфичным. Этот способ основан на использовании фермента – глюкозооксидазы. Нормальной величиной гликемии натощак при определении глюкозооксидазным методом считается 60-100 мг% ($\approx 3,3-5,5$ ммоль/л). В то же время, другие принципиально иные способы определения сахара крови основаны на редуцирующих свойствах глюкозы, что также весьма специфично в клинико-биохимических исследованиях. Однако некоторые из этой группы способов сопровождаются гемолизом эритроцитов и поэтому открывают не только глюкозу, но и другие сахара, приводя к завышенным результатам. Примером является метод Хагедорна-Йенсена, уровень сахара крови при использовании которого составляет 70-120

мг%. Пожалуй наиболее специфичным способом, основанном на редуцирующих свойствах глюкозы является метод Сомоджи-Нельсона, который не приводит к гемолизу эритроцитов, а нормальная величина гликемии натощак при определении этой методикой соответствует глюкозооксидазному. Немаловажное значение при определении глюкозы крови является то, какая кровь исследуется – капиллярная или венозная. В.Г.Баранов считал, что содержание глюкозы в капиллярной крови выше, чем в венозной, и разница может достигать 20-30 мг%. Как правило, величины нормальной гликемии, которые уже были приведены, относятся к крови, взятой из пальца. Исследование сахара в крови, взятой из пальца, из-за удобства ее получения нашло более широкое распространение, а на Украине используется повсеместно. В то же время по мнению других авторов, хотя капиллярная смешанная кровь из пальца и содержит в 100 мг на 1,1 ммоль (20 мг) глюкозы больше, чем венозная, однако уровень глюкозы в плазме или в сыворотке на 10-15% выше уровня в капиллярной крови [13; 62].

При интерпритации Гл немало вопросов возникает и в проведении глюкозо-толерантного теста (ГТТ). Так, например техника полного проведения ГТТ довольно сложна. Известны методы с однократным введением глюкозы и двойной нагрузкой глюкозой. Так как трактовка пробы с двойной нагрузкой глюкозы более сложна, чем однократное ее введение, то на практике, как правило, пользуются последним вариантом. Иногда, в основном в научно-исследовательской работе, применяют пробы с внутривенным введением глюкозы. Должны быть соблюдены и определенные условия при проведении ГТТ. Обследуемые должны три дня до пробы находиться на диете, содержащей не менее 250 г углеводов.. В течение 15 минут до исследования и на протяжении всей ГТТ пациенты должны находиться в удобном положении, сидя или лежа. Движения, работа, разговоры могут влиять на результаты ГТТ. В то же время динамика ГТТ у больных трудно предсказуема. Даже ГТТ диабетического типа может нормализоваться без лечения в 53,6% случаев, тогда как диабетическим остается в 15,6% [10]. Немало проблем и в расчете глюкозы, которую необходимо принять. Наиболее целесообразным назначить глюкозу в количестве 50 г на 1 м² поверхности тела, которая рассчитывается по таблицам Дюбуа, используемым при определении основного обмена. В докладе комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету (2003) придается значение уровню сахара крови только через 2 часа после приема глюкозы. В то же время ранее В.Г.Барановым указывалось о большом значении глюкозы через 1 час после нагрузки [20]. Тем не менее ГТТ с использованием нагрузки 75 г глюкозы является наиболее специфичным для диагностики СД [70].

В последнее время считается, что HbA_{1c} является золотым стандартом в контроле гипергликемии, а об отсутствии СД у больных (за исключением гестационного СД) свидетельствует уровень HbA_{1c} ниже 7%. HbA_{1c} является наилучшим способом оценки гипергликемии, потому что сам по себе представляет собой продукт HbA_{1c} на протяжении всей жизни эритроцита, то есть 120 дней. Поэтому HbA_{1c} является не только маркером явной гипергликемии, но и может служить важным фактором риска развития ее [52].

HbA_{1c} издавна привлекал клиницистов как показатель длительного гликемического контроля [41.]. На сегодняшний день HbA_{1c} является обязательным для контроля качества лечения у больных СД и относится к ведущим контрольным параметрам его [36.]. В то же время HbA_{1c} может быть отнесен к показателям, которые нуждаются в систематизации

Таблица 1 А. Уровни HbA_{1c} у больных без СД в стационаре

Здоровые	Больные стационара			
	Болезнями системы кровообращения	Гломерулярными болезнями и тубулоинтерстициальными болезнями почек	Болезнями печени	Отделения интенсивной терапии
6,48	7,41	8,19	12,86	3,18
6,82	19,34	7,05	13,88	17,07
6,60	19,69	5,46	3,98	8,76
8,30	5,58	7,62	3,98	6,71
5,91	11,83	5,92	13,09	2,96
1,47	9,2	7,85	11,95	11,26
	10,1	8,86	15,93	8,87
	9,22	5,69		10,10
	19,34	6,19		12,28
	13,2	5,00		7,62
	13,54			13,10
	5,58			
	14,45			

С ИБС и болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением	хроническими бронхитами	Нейро-циркуляторной астенией	Дети с заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани
12,18; 6,14;	12,18;	8,53;	5,69;
8,42; 6,37;	7,57;	11,38.	10,81;
6,49; 11,38;	8,53;		8,65;
10,80; 9,10;	13,66;		5,69;
5,12; 8,53;	8,76;		6,83;
7,17; 3,41;	6,60.		11,38;
6,37; 19,34;			6,69;
13,20; 8,08;			5,12;
9,44; 11,38;			5,92;
18,21; 14,79.			3,41;
			6,94;
			7,97.

ной Тривелли, которая в общем впервые на то время доказала повышение данного параметра у больных сахарным диабетом. Фактически, с этой публикации начался следующий период в изучении ГГ, а именно представление его как пролонгированного индекса гликемии и разработка методов определения HbA_{1c} [71]. Следующий период можно считать начался с заключения исследовательской группы по контролю диабетических осложнений о необходимости длительного гликемического контроля для предупреждения диабетических осложнений [36]. С этого времени HbA_{1c} представляется как предиктор сосудистых осложнений в организме человека, больного СД. Вышедшие впоследствии работы подтверждают прогностическое значение гликированного гемоглобина у больных с микро-и макрососудистыми осложнениями. На сегодняшний день доказано, что гликированный гемоглобин может быть предиктором следующих патологических состояний в организме [6]: -правильной диагностики СД, -достоверно обоснованной терапии гипергликемии и мониторинга СД; а также для оценки рисков осложнений СД, а именно:

методик и создании единого методического подхода. О HbA_{1c} следовало бы говорить не как об отдельном показателе. Данное понятие имеет свою теорию развития. Об этом свидетельствуют следующие факты. Прослеживаются четкие периоды в разработке понимания гликированного гемоглобина. Можно выделить несколько условных периодов. В 50-60 гг. XXв. – открытие HbA₁ и выделение его минорных фракций (HbA_{1a}, HbA_{1b}, HbA_{1c}) [38]. Следующая весьма весомая работа в отношении ГГ была представлена Лилиа-

-общей смертности, -фатальных и нефатальных инфарктов миокарда, -ишемических инсультов, -диабетической ретинопатии, -нефропатии, -микрoальбуминурии, -нейропатии, -неблагополучных исходов беременности, -врожденных патологий плода;

-колоректального рака.

В то же время HbA_{1c} остается довольно не популярным и редким анализом. Так, например, проведенный опрос пациентов показал, что только 4% больных СД знают, и им когда-то назначался анализ на HbA_{1c}. Остальные пациенты

Таблица 2 Корреляционный анализ между основными биохимическими и инструментальными показателями и уровнем HbA_{1c} у больных с болезнями системы кровообращения, находящихся на лечении в кардиологическом отделении

Биохимический показатель/HbA _{1c}	n	r	p	R	P
ОХС (5,87±0,303 ммоль/л)/HbA _{1c} (8,273±1,33%)	11	0,018	>0,5	0,51	>0,1
HbA _{1c} /ОХС				0,5577t в эксперименте 1,999; t критическое 2,201	>0,05
Пре-Гл (5,79±0,28 ммоль/л)/HbA _{1c} (8,64±0,99%)	8	-0,062	>0,5	0,112	>0,5
ПТИ (94,75±1,75%)/HbA _{1c} (15,67±2,33%)	5	-0,60	>0,5	0,796 в эксперименте 2,302 ; t критическое 2,571	>0,05
β-лп(59,56±3,98 оп ед)/HbA _{1c} (8,102±0,94%)	8	0,29	>0,2	0,31	>0,2
Фракция выброса (57,5±4,7%)/HbA _{1c} (12,09±1,84%)	8	0,22	>0,5	0,29	>0,2
HbA _{1c} /фракция выброса	8			0,6478 t в эксперименте 2,09; t критическое 2,306	>0,05

ОХС-общий холестерин крови, ПТИ – протромбиновый индекс, β-лп-бета-липопротеиды.

Таблица 3 Корреляционный анализ между основными биохимическими показателями и уровнем HbA_{1c} у больных, находящихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении

Биохимический показатель	n	R	p	R	P
Альбумин сыворотки (51,65±3,25%)/HbA _{1c} (14,71±1,45%)	4	0,59	>0,2	0,99	<0,001
АЛТ (1,90±0,83 ммоль/л)/HbA _{1c} (14,66±3,41%)	5	-0,15	>0,5	0,68	>0,1
ЩФ (387,5±58,18 (ед/л))/HbA _{1c} (17,52±2,64%)	4	0,51	>0,2	0,89 t в эксперименте 2,726; t критическое 2,776	>0,05
Билл (60,18±27,08 мкмоль/чл)/HbA _{1c} (14,55±2,79%)	6	0,21	>0,5	0,46	>0,2
ОХС (5,10±1,08 ммоль/л)/HbA _{1c} (14,70±1,45%)	4	0,36	>0,5	0,55	>0,2

n — количество обследованных больных; r, p — коэффициент линейной корреляции и уровень значимости; R, p — выборочное корреляционное отношение и уровень значимости; t — распределение Стьюдента. АЛТ-аланинаминотрансфераза, ЩФ — щелочная трансфераза, Билл — общий билирубин сыворотки, ОХС — общий холестерин сыворотки.

впервые на школе диабета услышали о существовании этого показателя и о необходимости его регулярного контроля. А на вопрос: кто из пациентов регулярно проводит этот анализ (постоянно 3 – 4 раза в год) дало ответ менее 1% больных [19]. Несмотря на то, что HbA_{1c} занимает первое место в контроле, как первого, так и второго типов СД, данный па-

С целью установления диагностического значения HbA_{1c} при Гп мы провели сравнительный анализ основных методов определения HbA_{1c}. Для этого мы изучили взаимосвязь уровня HbA_{1c} определенного электрофоретическими, хроматографическими и колориметрическими методами, с некоторыми клиническими и лабораторными показателями у

Таблица 4 Контроль глюкозы у больных СД1

Показатели	Недиабетический	Адекватный уровень	Неадекватный уровень
HbA _{1c} % (N до 6,0)	<6,1	6,2–7,5	>7,5
Метод ИЭФ+ФК	1	1	15
Метод Lachema	3	2	12
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,0–5,0	5,1–6,5	>6,5
после еды	4,0–7,5	7,6–9,0	>9,0
	2	4	11

раметр далеко непопулярен у самих больных СД. Существенное число больных СД 1 (42% из 201) показали низкое знание о HbA_{1c} в целом. Среди 663 обследованных больных СД 2 66% не знали свой последний результат определения уровня HbA_{1c}. При опросе 64 молодых пациентов (11-16 лет) с СД 1 обнаружено, что только 14% больных компетентно безошибочно описали HbA_{1c} – тест. Исследования последних лет показали, что с одной стороны HbA_{1c} понимается неправильно [69], с другой, необходима разработка новой методологии его определения.

Результаты и обсуждение

Нами обнаружено, что у обследованных больных, в большинстве случаев, уровень HbA_{1c} был выше принятых норм. У больных СД он повышался до 44 %. Это говорит о том, что, несмотря на проводимую терапию, обмен веществ у этих больных оставался в далеко некомпенсированном состоянии. В пользу этого свидетельствуют и уровни гликемического профиля у больных инсулинозависимым сахарным диабетом (СД 1). Так, например, у 73,7 % больных, уровень пре Гл был выше 6,5 ммоль/л, после еды (пик) выше 9 ммоль/л, перед сном-7,5 ммоль/л. Подобная картина наблюдалась и у больных СД 2, у 83,3 % из которых уровень HbA_{1c} был в области микрососудистого риска, то есть выше 7,5 ммоль/л, согласно рекомендациям Европейской диабетической контролирующей группы [43]. При этом у этих больных выявлены различные микроангиопатии.

больных СД. Намим обнаружено, что при использовании большинства методов определения уровень HbA_{1c} был тесно связан с уровнем гликемии. Кроме этого при применении электрофоретического метода ИЭФ+ФК обнаружена более тесная связь уровня HbA_{1c} с протеинурией, глюкозурией за сутки, индексом массы тела (ИМТ).

У больных с отсутствием явного СД обнаружено, что уровень HbA_{1c} повышался (табл. 1).

Б.Уровни HbA_{1c} у больных без СД на курорте

Так, например, у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями уровень HbA_{1c} был выше нормы и взаимосвязан с некоторыми показателями: фракцией выброса, уровнем холестерина и протромбинового индекса (табл.2).

В то же время распределение уровня HbA_{1c} у этих больных было схожим с распределением уровней гликемии на-

Таблица 5 Контроль глюкозы у больных СД2

Показатели	Низкий риск	Макрососудистый риск	Микрососудистый риск
HbA _{1c} % (N до 6,0)	<6,5	>6,5	>7,5
Метод ИЭФ+ФК	2	2	18
Метод Lachema	6	2	14
Глюкоза натощак, ммоль/л	<5,5	>5,5	>6,0
	0	3	14
после еды	4,0–7,5	7,6–9,0	>9,0
	2	4	11

тощак, бета-липопротеидов, фибриногена, общего холестерина сыворотки. У больных с гепатитами и циррозами печени также обнаружено увеличение содержания HbA_{1c} , тогда как уровень случайной глюкозы натощак был преимущественно в пределах нормы (5,3 – 3,1 – 5,0-5,4 ммоль/л). У обследованных больных с болезнями печени обнаружено повышение уровня и других лабораторных показателей: сывороточного альбумина, аланинаминотрансферазы, общего билирубина крови, щелочной фосфатазы (табл.3).

У детей с болезнями костно-мышечной системы определялось повышение уровня HbA_{1c} , уровень которого коррелировал с уровнями a_1 – гл и a_2 – гл, г-гл, С – рб и гаптоглобином.

У больных с гломерулярными болезнями без хронической латентной хронической почечной недостаточ-

ности (ХПН), а также у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих программный гемодиализ (ПГД), следует отметить повышение содержания HbA_{1c} и корреляционную связь с уровнями протеинурии и индексом адекватности диализа, соответственно.

Таким образом, явный СД в отношении уровня HbA_{1c} представляет не единственное заболевание. Содержание HbA_{1c} имеет диагностическое значение и у ряда других больных (с сердечно-сосудистыми заболеваниями, патологией желудочно-кишечного тракта и др.) (рис.1).

С другой стороны нами обнаружено, что из 442 обследованных больных СД у 9 больных обнаружено снижение уровня HbA_{1c} ниже 4,1 % (при норме от 4,0 до 5,9%), у больных СД1 – у 7 обследованных, при СД2 – у 2 больных. В то же время 27,5 % обследованных больных СД, которые лечились

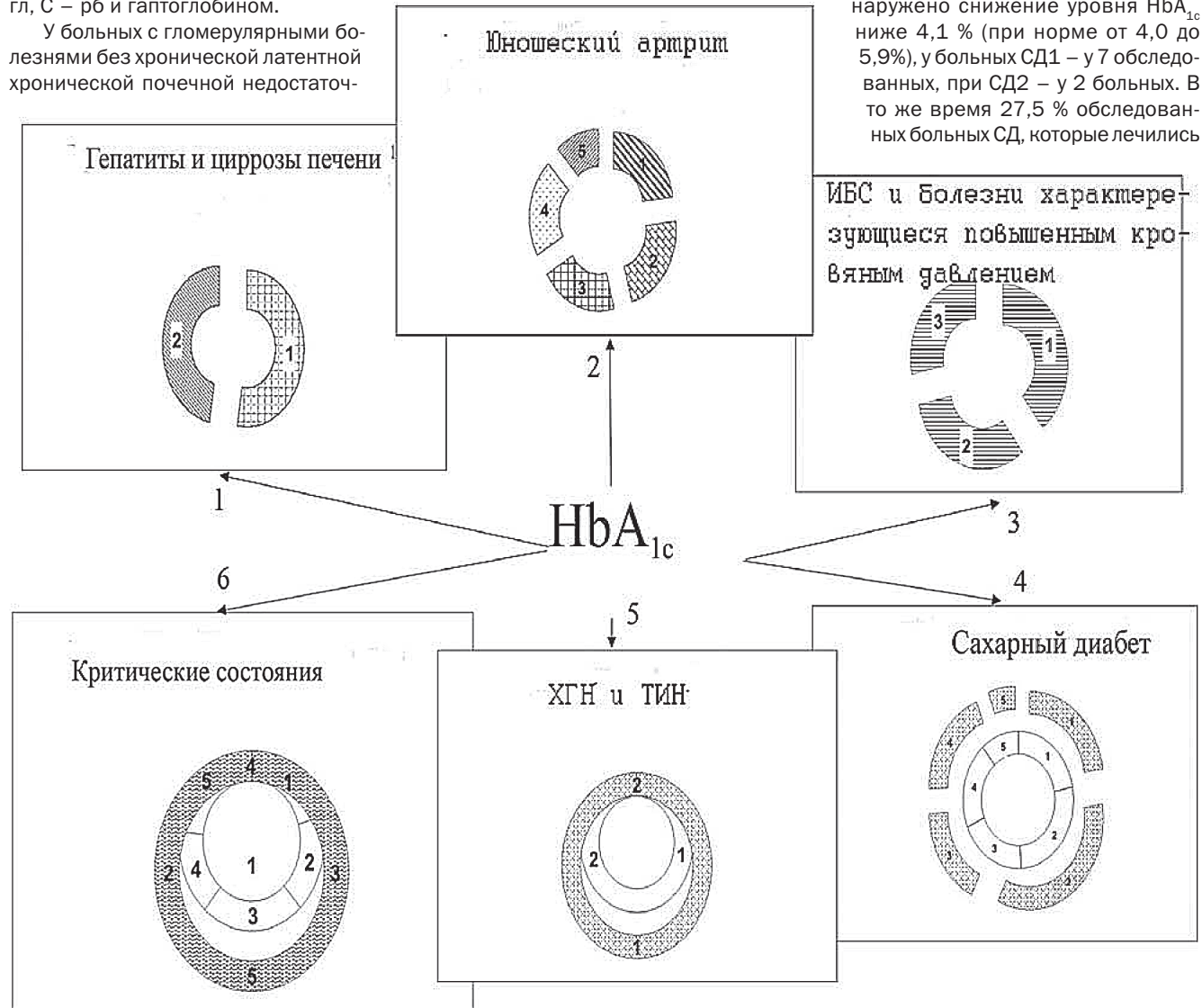


Рис.1. Области применения HbA_{1c} (наличие штриховки – корреляционный анализ, отсутствие штриховки – регрессионный анализ): 1. Болезни печени (взаимоотношения HbA_{1c} (%) – СА (%); HbA_{1c} (%) – ЩФ (ед/л)); 2. Юношеский артрит (взаимоотношения: a_1 – гл(%) - HbA_{1c} (%); 2. a_2 -гл(%) - HbA_{1c} (%); 3. г-гл(%) - HbA_{1c} (%); 4. С-рб - HbA_{1c} (%); 5. гаптоглобин - HbA_{1c} (%)); 3. ИБС и болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (взаимоотношения: 1. ПТИ (%) - HbA_{1c} (%); 2. HbA_{1c} (%) - ФВ (%); 3. ОХС (ммоль/л) - HbA_{1c} (%)); 4. Сахарный диабет (взаимоотношения: 1. СГ (г) - HbA_{1c} (%); 2. ОХС(ммоль/л) - HbA_{1c} (%); 3. ИМТ(кг/м²) - HbA_{1c} (%); 4. длительность СД (годы) - HbA_{1c} (%)). 5. ХГН и ТИН (взаимоотношения: 1. HbA_{1c} (%) – СП (г/л); 2. Длительность ХПН – HbA_{1c} (%)); 6. Критические состояния (взаимоотношения: 1. КК(моль/л) – HbA_{1c} (%); 2. Na^+ – HbA_{1c} (%); 3. Фн (г/л) – HbA_{1c} (%); 4. СП(г/л) – HbA_{1c} (%); 5. ССЭ - HbA_{1c} (%))

(СА – альбумин сыворотки, ЩФ – щелочная фосфатаза, a_1 – гл – уровень альфа 1 глобулинов, a_2 -гл – уровень альфа 2 глобулинов, г-гл – уровень гамма глобулинов, С-рб – С реактивный белок, ПТИ – протромбиновый индекс, ФВ – фракция выброса, ОХС – общий холестерин сыворотки, СГ – глюкозурия за сутки, ИМТ – индекс массы тела, ХГН – хронический гломерулонефрит, ТИН:-тубулоинтерстициальный нефрит, СП – протеинурия за сутки, ССЭ – сорбционная способность эритроцитов)

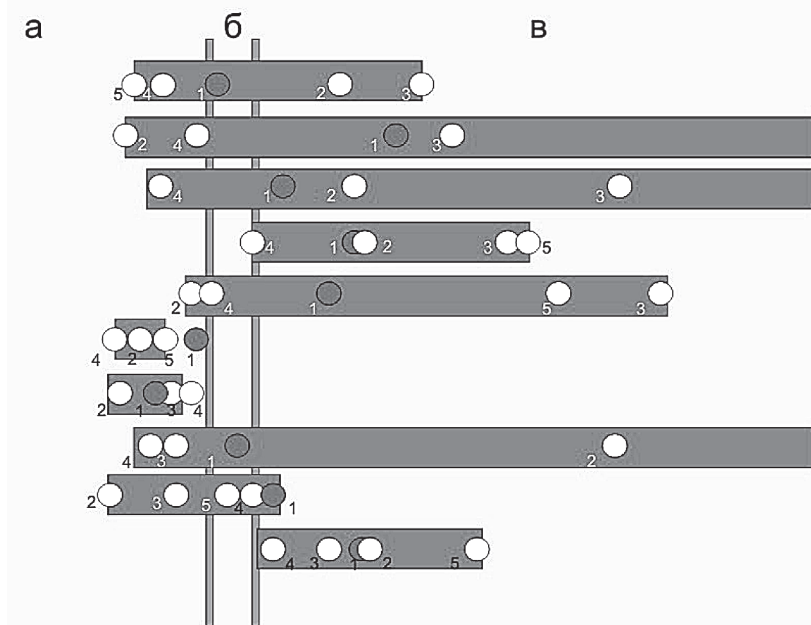


Рис.2. Распределение показателей контроля глюкозы у больных СД 1 типа при использовании метода Abbott.

Маркировка:

- 1 — уровень HbA_{1c} (%);
- 2 — уровень гликемии натощак (ммоль/л);
- 3 — уровень гликемии после еды (пик)
- 4-перед сном (ммоль/л);
- 5 — уровень ОХС (моль/л).

а — не диабетический уровень, б — адекватный уровень параметров СД, в — неадекватный уровень параметров СД.

в стационаре, имели уровень HbA_{1c} , соответствующий нормальному. Приводим отдельные наблюдения. При использовании методов ИЭФ и Lachema определения уровня HbA_{1c} обнаружено, что содержание этого показателя у некоторых больных с выраженной клинко-биохимической картины диабета находились на недиабетическом или нормальном уровнях (таблицы 4, 5).

При изучении другой группы больных СД, и использовании для определения HbA_{1c} методов боронат-аффинной хроматографии (Abbott) и ИЭФ, нами обнаружено, что у большинства пациентов с тяжелым, длительно текущим СД уровень HbA_{1c} был на адекватном, или даже недиабетическом уровнях, как при использовании одного, так и другого методов (рис. 2, 3).

Из 9 больных находящихся в критических состояниях в отделении реанимации и интенсивной терапии у 2 пациентов уровень HbA_{1c} был ниже общепринятых норм. Практический у всех больных с хроническими гломерулярными болезнями уровень HbA_{1c} был ниже 4,0 %, тогда как содержание случайно определенной глюкозы натощак был в пределах нормы (таблица 6).

У больных с болезнями печени из 8 обследованных у 2 пациентов уровень HbA_{1c} был ниже 4%. У детей в возрасте 9-12 лет среднее

содержание HbA_{1c} было ниже, чем у взрослых.

Приведем клинический пример, подтверждающий риск развития гипогликемии по уровню HbA_{1c} . Больной С., 1959 г.р., находился на стационарном лечении в терапевтическом отделении: Ишемическая болезнь сердца: крупноочаговый инфаркт миокарда задне-нижний, подострая стадия. Преходящая правожелудочковая экстрасистолическая аритмия. Перикардит. Сердечная недостаточность 1 ст с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Функциональный класс 1. Гипертоническая болезнь 111 стадии, мягкая артериальная гипертензия. Риск 111. Сахарный диабет 11 типа, инсулинопотребный вариант, стадия субкомпенсации, средней степени тяжести. Ангиопатия сетчатки обоих глаз. Узловой эутиреоидный зоб. Хронический панкреатит отечно-болевая форма, фаза обострения с нарушением внешне-и внутрисекреторной функции с образованием псевдокист. Хронический токсический гепатит смешанного генеза, активная фаза, минимальной степени активности. Гепато-спленомегалия. Вторичная коагулопатия. Вторичная железодефицитная анемия легкой степени. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки легкой степени. Хронический рефлюкс-гастрит, фаза нестой-

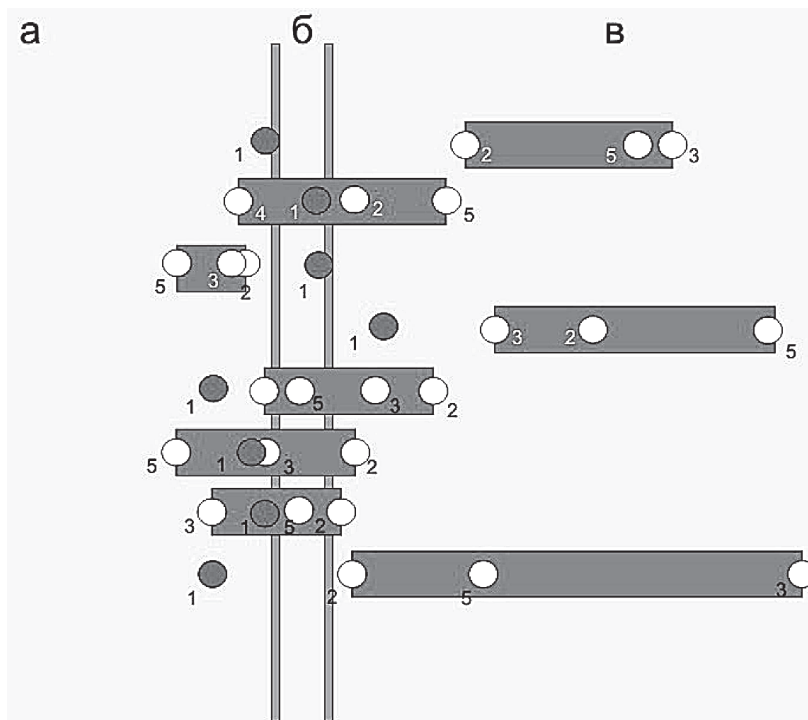


Рис.3. Распределение показателей контроля глюкозы у больных СД1 типа при использовании метода ИЭФ+ФК.

Маркировка:

- 1 — уровень HbA_{1c} (%);
- 2 — уровень гликемии натощак (ммоль/л);
- 3 — уровень гликемии после еды (пик)
- 4-перед сном (ммоль/л);
- 5 — уровень ОХС (моль/л).

а — не диабетический уровень, б — адекватный уровень параметров СД, в — неадекватный уровень параметров СД.

Таблица 6 Уровни HbA_{1c} и других клинико-биохимических показателей у больных с гломерулярными болезнями

Уровни показателей	Количество больных	Средняя арифметическая ±стандартная ошибка (X±m)
HbA _{1c} (мкмоль фр. на 1 г Hb) метод Lachema	13	3,73±0,29
Пре Гл (ммоль/л)	3	4,47±0,088
КК (ммоль/л)	14	0,28±0,053
МК (ммоль/л)	23	23,17±4,40
СКФ (мл/мин)	4	64,24±20,94
АД _{сист} (мм.рт.ст.)	4	140±4,08
АД _{диаст} (мм.рт.ст.)	4	102 ±4,79
Возраст больных (годы)	14	36,07±3,24
Длительность заболевания (годы)	13	7,72±1,72

Где КК – креатинин крови, мк – мочевины крови, СКФ-скорость клубочковой фильтрации, АД – артериальное давление.

кой ремиссии. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки легкой степени. Хронический рефлюкс гастрит, фаза нестойкой ремиссии. Эрозивный бульбит. Обследования: общий анализ крови: эритроциты 3,2 ммоль/л, Hb 108г/л, ЦП 1,0, лейкоциты 9,7г10⁹/л, палочкоядерные 2, сегментоядерные 69, лимфоциты 14, моноциты 3, эозинофилы 12, СОЭ 63 мм/ч, тромбоциты 724,8 тыс. креатинин крови 0,08 ммоль/л, мочевины крови 5, 0 ммоль/л, билирубин крови 10,77 мкмоль/л, АЛТ 0,87 ммоль/л, АСТ1,02 ммоль/л, калий крови 3,6 ммоль/л, натрий крови 128 ммоль/л, амилаза крови 130 мкмоль/л. Общий анализ мочи: количество 200,0, цв с/ж, прозрачн, уд.вес 1025, реакция кисл, белок отр., лейкоц. ед. Микропротеинурия 0,53 г/сут. Диастаза мочи Инсулин крови 1, 03 мк/МЕ/мл (норма 2-25). Гликемический профиль 9,2-14.5-116 ммоль/л; 10,3-11,6-15,0 ммоль/л; 10,0-124-7,5 ммоль/л; 6,5-6,5-10,5 ммоль/л. **HbA_{1c} 6,1 мкмоль фруктозы на 1 г Hb.** ЭКГ – Синусовая тахикардия. Острый задне-боковой крупноочаговый инфаркт миокарда. Фиброгастроскопия – смешанный гастрит, дуденогастральный рефлюкс, эрозивный бульбит, дуоденит. Компьютерная томография органов брюшной полости – КТ картина характерна для острого панкреатита с панкреонекрозом в стадии формирования псевдокист, левостороннего эксудативного плеврита.

В наших исследованиях неадекватный уровень гликемии в течение суток обнаружен у большинства обследуемых больных СД1, что свидетельствует о выраженных нарушениях метаболизма, в первую очередь углеводного. HbA_{1c} отражает уровень глюкозы крови в течение промежутка 120 дней и на первый взгляд представляется простым интегральным индексом гликемии за длительный промежуток времени. Исходя из этого, основные методы определения HbA_{1c} ориентированы на то, что данный показатель должен коррелировать с уровнем гликемии на момент ее определения, то есть с гликемией натощак и гликемией после еды. Однако с состоянием хронической гипергликемии связаны основные метаболические нарушения, приводящие к глубоким морфофункциональным изменениям у больных СД. Это, конечно, развитие ангиопатий. Очевидно, что случайная гликемия является лишь кратковременными на момент обследования знаком состояния хронической гипергликемии и, связанной с ней нарушением процессов гликирования, развитие оксидантного стресса. Гораздо более существенными маркерами развивающихся метаболических нарушений у больных СД являются глюкозурия за сутки, протеинурия за сутки, ИМТ, общий холестерин сыворотки ОХС,

длительность самого диабета. Именно с ними наиболее тесно связан повышенный уровень HbA_{1c}, который был определен методом ИЭФ. То есть уровень HbA_{1c} у больных СД является выраженным предиктором обменно-сосудистых нарушений и взаимосвязан, в первую очередь, с маркерами, которые могут отражать обменные нарушения за определенный промежуток времени. В то же время пре Гл и после еды подвержены быстрым изменениям, и, в основном, отражают обменные нарушения на момент обследования. Поэтому и не наблюдается связи между HbA_{1c}, который был определен методом ИЭФ+ФК, и уровнями гликемии. Уровень HbA_{1c} представляется более

важным маркером метаболических нарушений, чем просто случайно определенные уровни гликемии. В то же время отдельные маркеры дисметаболизма (в основном это относится к показателям нарушенного липидного обмена-ОХС, гипертриглицеридемия) не влияют на прогрессирование обменных нарушений [28]. В связи с этим, патогенетическую роль HbA_{1c} в развитии основных обменно-сосудистых нарушений у больных СД необходимо представлять как основную, при этом тесно связанную с основными маркерами этих нарушений.

В отдельных исследованиях показано, что уровень HbA_{1c} определяет сосудистый риск, аналогичный артериальной гипертензии [64]. Вместе с тем установлено, что у каждого четвертого больного острым инфарктом миокарда при отсутствии сопутствующего СД и симптомов нарушенной толерантности к глюкозе, тем не менее, умеренно повышается уровень HbA_{1c} в пределах 6,8-8,2% [23]. При этом доказано, что одной из основных причин умеренно недиабетического повышения уровня HbA_{1c} у больных острым ИМ являются выраженные метаболические нарушения. На основании проведенных нами исследований, обнаруженной взаимосвязи HbA_{1c} с основными показателями липидного и углеводного обменов, функции миокарда, патогенетическая роль HbA_{1c} в развитии сердечно-сосудистой патологии может быть представлена следующим образом. Повышение уровня HbA_{1c}, который, являясь маркером гликирования и оксидантного стресса в организме, сопровождается развитием гиперхолестеринемии, гиперфибриногенемии, снижении фракции выброса, изменением активности ферментов, развитием гипертензии, которые также в обратном порядке могут влиять на уровень HbA_{1c} (это доказано нами наличием достоверной взаимосвязи между содержанием HbA_{1c} и следующими клинико-лабораторными показателями – уровнем артериального давления, содержанием ОХС, фибриногена, аспартат-аминотрансферазы, значение фракции выброса). Это, в свою очередь, приводят к повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Изучение HbA_{1c} в реанимационной практике нам представлялось актуальным, потому что не так уж много биохимических показателей, способных отражать состояние метаболизма за длительный промежуток времени, подобно HbA_{1c}. С чем же связано повышение уровня HbA_{1c} в клинике экстремальной медицины? При анализе литературных данных установлено, что причины повышения содержания HbA_{1c} у больных, находящихся в критических состояниях можно объединить в 2 группы. Первая группа причин повыше-

уровня HbA_{1c} связана с обменными нарушениями, остро развивающихся у больных в критических состояниях, и составляющих кластер факторов метаболического синдрома (артериальная гипертензия, ожирение, артериальная дислипидемия, повышенный уровень инсулина). Вторую группу причин составляет интоксикация. При этом в реанимационной практике при развитии угрожающих для жизни патологий воздействие как экзо-, так и эндогенных факторов играют важную роль в токсическом влиянии на цепи метаболических превращений [76]. В то же время сам раздраженный метаболизм, образование гликопротеинов, формирование КПГ также оказывают токсическое влияние на белки, основные жизненно важные органы, что создает мощный фон эндогенной интоксикации. Метаболические нарушения и эндогенная интоксикация, с одной стороны, обладают взаимопотенцирующим воздействием, с другой – приводят к развитию нарушений процессов гликирования и развитию оксидантного стресса. Наши исследования показали, что уровень HbA_{1c} с одной стороны повышается у больных в критических состояниях, с другой устанавливает достоверную корреляционную связь с маркерами метаболических нарушений. Так, например, нами обнаружена связь уровня HbA_{1c} с сорбционной способностью эритроцитов (ССЭ). Известно, что ССЭ — важный показатель эндогенной интоксикации, которая характерна для многих патологических состояний и определяет прогноз течения заболеваний, выбор способа дезинтоксикационной терапии и является неотъемлемой диагностической константой в практике реаниматолога [24].

Доказано, что повышение уровня HbA_{1c} ассоциируется с почечными осложнениями как у больных СД [10], так и при патологических изменениях в почках в отсутствии СД. Также показано, что содержание HbA_{1c} изменяется до и после почечной восстановительной терапии и может служить для экспертизы нормальной ренальной функции. В подтверждение этому нами обнаружено повышение уровня HbA_{1c} у больных с гломерулярными болезнями, а также выраженная связь данного параметра с ведущим маркером нарушенной почечной функции – протеинурией. Кроме этого, у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих программный гемодиализ (ПГД), уровень HbA_{1c} не только повышается, но и устанавливал существенную взаимосвязь с показателями качества ПГД – в первую очередь с индексом адекватности диализа по мочеvine – kt/v . Это свидетельствует о возможном использовании уровня HbA_{1c} в качестве дополнительного индекса качества ПГД.

Уровень HbA_{1c} может быть использован для контроля гликемии у больных с циррозами печени и вирусными гепатитами [25]. Нами показано значение определения HbA_{1c} при заболеваниях печени (гепатитах и циррозах печени). Печень играет большую роль в регуляции метаболизма глюкозы, потому что она большой источник эндогенной глюкозы и большой сайт в метаболизме инсулина. Следствием этого является то, что 60-80% больных с заболеваниями печени имеют нарушенную толерантность к глюкозе, а у 10-15% больных с этой патологией развивается СД. Проведенные нами исследования показали, что HbA_{1c} патогенетически участвует не только в метаболизме глюкозы, но также может принимать участие в формировании основных функций печени. Доказательством этому является установленный параллелизм уровня HbA_{1c} и основных биохимических параметров циррозов печени и гепатитов.

На основании проведенного анализа полученных результатов по интерпретации уровня HbA_{1c} у больных с обостренной формой заболевания, находящихся на лечении

можно сделать вывод о том, что содержание гликированного гемоглобина у этой категории больных может быть использовано в прогностических целях для оценки развития риска осложнений.

У больных с различными хроническими заболеваниями в стадии ремиссии, которые пребывали на курорте, отмечено повышение уровня HbA_{1c} . О чем это может свидетельствовать и какова при этом диагностическая ценность гликированного гемоглобина? Проблемой контроля отдыхающих на курорте является периодически повышенный уровень гликемии, то есть так называемая «транзиторная гипергликемия». Последняя является вариантом «стрессорной гипергликемии» [58]. Ведущей причиной кратковременного повышения уровня гликемии является адаптационный синдром [9]. Однако, наилучшим способом контроля гликемии, согласно современным данным, является HbA_{1c} [37]. Именно ему отдают предпочтение по сравнению с глюкозотолерантным тестом в скрининге гипергликемии, а соответственно, и метаболического синдрома.

У больных с необостренной формой заболевания, находящихся на курорте, уровень HbA_{1c} может быть использован для выявления скрытых или начальных форм гипергликемии.

В 1970 – х годах диагноз гипогликемии был чрезвычайно распространен при большом перечне симптомов. В широких кругах читателей получили распространение книги о гипогликемии «Сахарный блюз» Уильяма Дафти, «Надежда при гипогликемии» Брода Барнеса, «Сладкая смерть» Джона Юдкина – эти книги были среди самых популярных. Однако среди медиков их встретили с большой долей скептицизма. Редакции журналов Journal of the American Association и New England Journal of Medicine не поддержали общественный интерес к данным изданиям и попытались сгладить интерес к проблеме гипогликемии. Однако в 1990-х годах вновь был возрожден интерес к этому синдрому.

Следует различать лабораторную, клиническую и ложную гипогликемию. «Истинную лабораторную гипогликемию» констатируют при уровне глюкозы в плазме крови ниже 2,5 ммоль/л (в цельной крови ниже 2,2 ммоль/л). Гипогликемия как клинический синдром (клиническая гипогликемия), проявляющийся активацией активацией симптаической нервной системы в сочетании с нарушениями в центральной нервной системе (ЦНС) не идентична «лабораторной гипогликемии». Это подтверждается тем, что клинические симптомы могут возникать как при более низких уровнях глюкозы в крови – 1,1-1,7 ммоль/л у новорожденных, так и при уровне гликемии-5-7 ммоль/л у больных с длительно текущим декомпенсированным сахарным диабетом (СД). Для диагностики клинической гипогликемии исторически применяется триада Уиппла (Whipple), состоящая из: 1) симптомов, характерных для гипогликемии: а) нейрогликопенические проявления являются следствием дефицита глюкозы в ЦНС и включают в себя изменение поведения, усталость, нарушение зрения, головокружение, потерю сознания и при отсутствии лечения смерть в результате длительной гипогликемии; б) автономные проявления, включающие сердцебиение, тремор, возбуждение, тревожность, которые возникают при стимуляции адренергической системы, потливость, чувство голода, парестезии как результат холинергической стимуляции; 2) низкой концентрации глюкозы в плазме; 3) исчезновения симптомов при коррекции уровня глюкозы после ее введения пациенту [1]. В ряде случаев при проведении биохимического анализа цельной кро-

ви обнаруживается гипогликемия, причем клиническая симптоматика отсутствует. Это возможно при так называемой «ложной гипогликемии»-состоянии, при котором из-за лейкоцитоза и эритроцитоза обнаруживается снижение уровня глюкозы в цельной крови при ее нормальном содержании в плазме. В то же время снижение концентрации глюкозы в крови ниже 3,8 ммоль/л сопровождается повышением секреции контринсулярных гормонов и вызывает «рикошетную» гипергликемию. Это в полной мере относится к недиагностируемой ночной гипогликемии, когда в ответ на снижение уровня глюкозы в крови в 2-3 часа ночи происходит повышение гликемии, показатели которой могут достигать значительных значений утром до приема пищи. В связи с этим особый интерес может представить определение HbA_{1c} при гипогликемиях. Учитывая эти данные изначально DCCT, а затем и ряд авторов показали повышение риска гипогликемии, когда уровень HbA_{1c} снижается [52].

Проблема гипогликемии в первую очередь касается СД 1, при котором она является ведущим ограничительным фактором в управлении лечением больных СД1 и СД2 [70]. Тяжелая гипогликемия встречается в 29,2% случаев у больных СД1 [56]. При этом смертность, инфаркт мио-

карда и инсульт являются неотъемлемыми атрибутами гипогликемии [36]. Результаты наших исследований подтвердили эти данные. Нами обнаружен схожий процент низкого уровня HbA_{1c} у больных СД. В то же время у больных СД2 и метаболическим синдромом проблему составляет скрытая гипогликемия. У пожилых пациентов она является причиной развития деменции, а также гипертензии, транзиторной церебральной ишемии, кардиоваскулярных заболеваний, развития почечной недостаточности [73].

Каков нормальный уровень HbA_{1c} ? Материалы Википедии показывают, что нормальный уровень HbA_{1c} составляет от 4,0 до 5,9% [8]. В то же время эталонными считают уровень HbA_{1c} , полученный методом газожидкостной хроматографии на большой колонке еще в 1971 году и составляющий $6,5 \pm 1,5\%$ [71]. Данные других исследователей подтверждают это. Так, например, доказано, что снижение уровня HbA_{1c} ниже 6,5 % ассоциируется с достоверным увеличением риска гипогликемией и прибавкой веса больных [46].

Особое место занимает детская гипогликемия, эпизоды которых встречаются в 38% случаев [48]. Это обусловлено тем, что до 42% детей и подростков с лабильным и/или плохо компенсированным СД1 могут находиться в состоянии хронической передозировки инсулина, однако при обычном определении глюкозы крови до 8 раз в сутки не редко не выявляются субклинические (скрытые) гипогликемические состояния, что приводит к нежелательным последствиям и более быстрому развитию осложнений [18]. Кроме этого установлено, что у детей и подростков, как больных СД, так и с отсутствием СД, имеет место инсулин-индуцированная ночная гипогликемия, которая часто обусловлена нарушением сна [49].

Гипогликемия у больных с почечной недостаточностью наблюдается издавна. Установлено, что гипогликемия у больных с ХПН встречается в 3,6% случаев и обусловлена, в первую очередь, сепсисом и нарушением питания [45], а непосредственной причиной ее, по видимому, является снижение активности ферментов, разрушающих инсулин. Гипогликемия, которая наблюдается у больных с тяжелой органной недостаточностью (хроническая недостаточность сердца, почек, печени), при злокачественных опухолях, и подтвержденная в наших экспериментах, развивается вследствие нарушения процессов глюконеогенеза и недостатка субстрата для нее [13].

Кроме этого, гипогликемия является существенным предиктором смертности у пожилых пациентов. Наиболее частыми причинами развития гипогликемии являются женский пол, сепсис, онкопроцесс, почечная недостаточность, уровень альбумина в сыворотке, уровень щелочной фосфатазы, лечение секреторами инсулина и инсулином [50].

Таким образом синдром гипогликемии занимает существенное место как у больных СД, так и при заболеваниях без явного СД. При этом уровень HbA_{1c} может быть использован для выявления риска развития гипогликемии.

На основании сопоставления литературных и собственных данных можно утверждать, что

1. Гликированный гемоглобин, конечно, в первую очередь, является пролонгированным индексом гликемии. Об этом свидетельствуют как данные зарубежных исследователей [41], так и собственные данные. Нами показано, что уровень ГГ четко соответствовал средним уровням гликемии у больных СД в динамике длительного (в течения нескольких лет) наблюдения за больными (рис. 4).

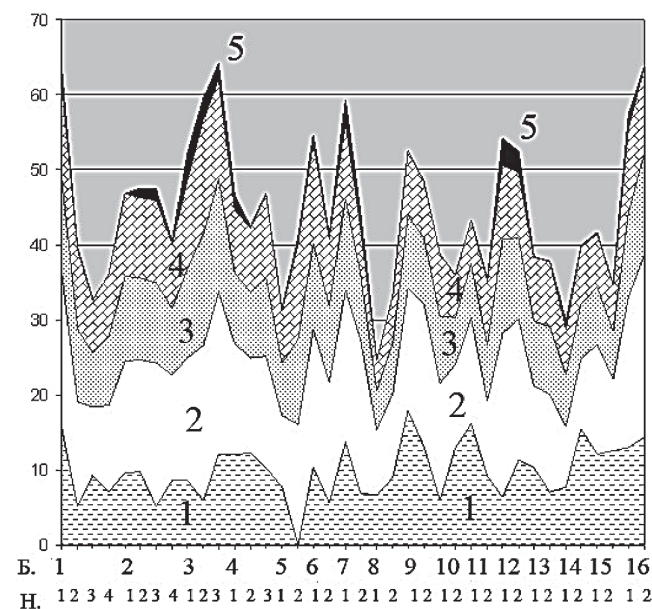
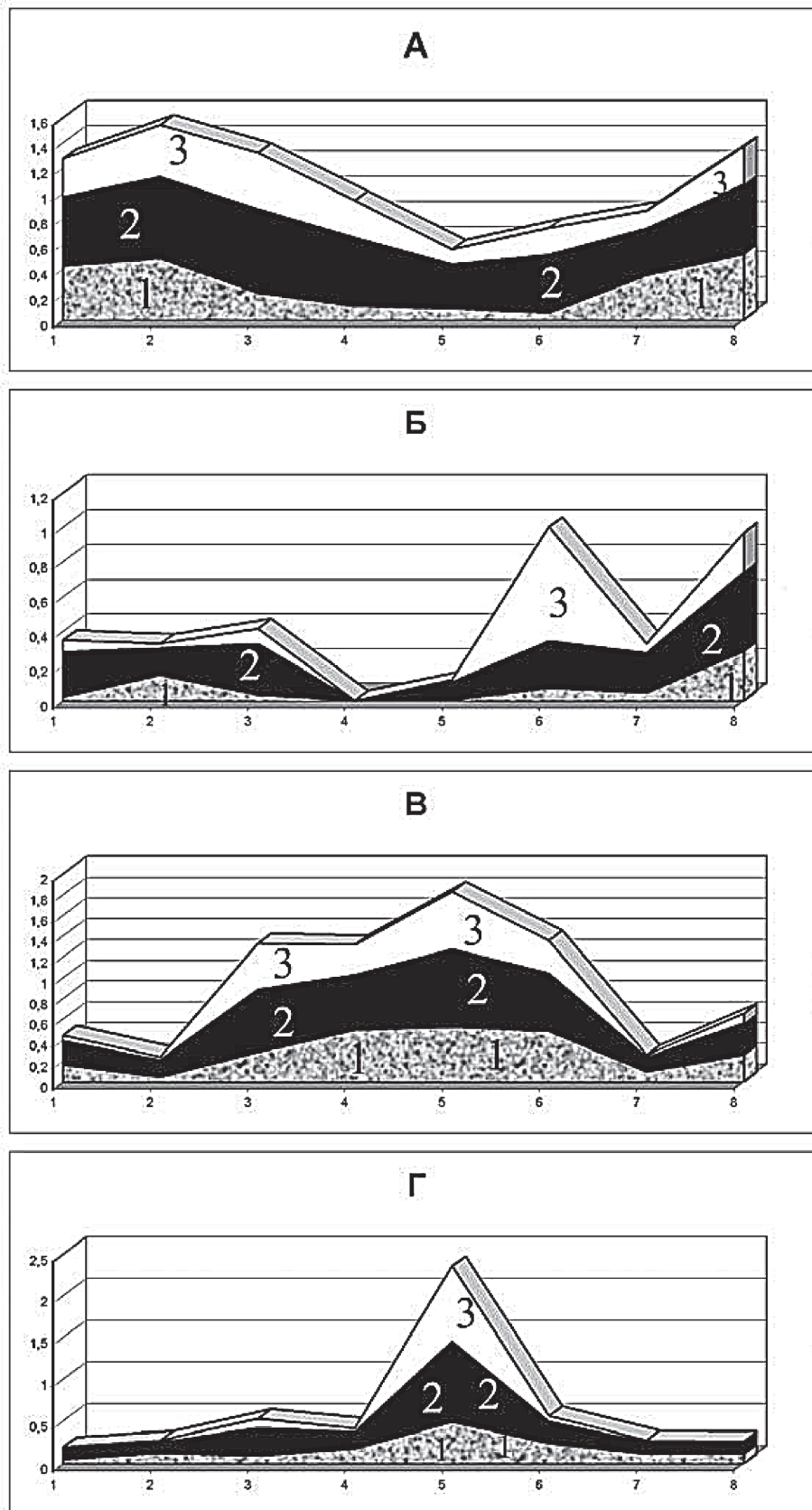


Рис.4. Мониторинг гликемического статуса у 16 больных СД: ось ординат – значения показателей гликемического профиля: 1. – мониторинг уровня HbA_{1c} в мкмоль фр. на 1 г Нв («крупная крапинка») во время пребывания больных в стационаре в периоды всех наблюдений, 2.-мониторинг среднего взвешенного значения гликемий в ммоль/л(белый) во время пребывания больных в стационаре в периоды всех наблюдений, 3.-мониторинг среднего арифметического значений гликемий в ммоль/л («мелкая крапинка») во время пребывания больных в стационаре в периоде всех наблюдений, 4.-мониторинг медианы средних значений гликемий в ммоль/л («решетка») во время пребывания больных в стационаре в периоде всех наблюдений, 5.-мониторинг глюкозурии за сутки в г/л (черный) во время пребывания больных в стационаре в периоде всех наблюдений (значения каждого показателя равно разнице соответствующих верхней и нижней границ); ось абсцисс-обследуемые больные (Б.) в динамике лечения с номером наблюдения (Н.)



Гликированный гемоглобин является индексом гликемии не только у больных с явным СД, но и при других заболеваниях, ассоциированных с этим заболеванием: ведущими из таких заболеваний являются, конечно, болезни сердечно-сосудистой системы. С одной стороны СД представляет собой своеобразное сердечно-сосудистое заболевание [42]. Наличие диабета сопряжено с возникновением всех форм ИБС — стенокардии, безболевой ишемии миокарда, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти. С другой стороны — наличие или отсутствие диабета даже менее важно для оценки сердечно-сосудистого риска, чем наличие повышенного уровня HbA_{1c} [40; 51].

3. Определение HbA_{1c} значимо у больных с заболеваниями печени. Печень играет большую роль в регуляции метаболизма глюкозы, потому что она большой источник эндогенной глюкозы и большой сайт в метаболизме инсулина. Следствием этого является и то, что 60-80 % больных с заболеваниями печени имеют нарушенную толерантность к глюкозе, а у 10-15% больных с этой патологией развивается СД [55].

4. В то же время другой проблемой HbA_{1c} является выбор метода его определения. На сегодняшний день различают более 30 апробованных методов для определения HbA_{1c} . Они начинаются с малоточных лабораторных систем или ручных микроколочных методов до высокоточных автоматизированных систем для определения. Существующие способы определения HbA_{1c} могут быть разделены на три группы [41]. Первая группа включает методы, основанные на различии электрического заряда молекул гликозилированного и негликозилированного гемоглобина. Например катион-обменная хроматография (КОХ) [54.] и метод высокоэффективной жидкостной хроматографии под высоким давлением (HPLC) [74], электрофорез в агаровом геле [39], изоэлектрическое фо-

Рис.5. Распределение корреляционно-регрессионного поля при определении уровня HbA_{1c} методами: А – Abbott(%), Б – Диабет-тест (%), В – ИЭФ в капиллярах(%), Г – Lachema (мкмоль фр. на 1 г Hb); по оси ординат: 1.-значения коэффициентов линейной корреляции (r) (текстура), нелинейной корреляции (R) (черный), равняется разнице цифровых значений верхней и нижней границы) и коэффициентов детерминации (R^2) (белый), равняется разнице цифровых значений верхней и нижней границы; по оси абсцисс: корреляционно-регрессионная связь уровня HbA_{1c} с 1. – пре-Гл (ммоль/л), 2 – пост Гл (ммоль/л), 3. – СГ (r), 4 – СП (r), 5 – ОХС (ммоль/л), 6-ИМТ (кг/м²), 7 – возраст больных (годы), 8 – длительность диабета (годы)

кусирующие (ИЭФ) [72]. Вторая группа включает приемы, основанные на структурном различии между гликированными и негликированными компонентами. Например борнат-аффинная хроматография [75] и иммунологический способ [30]. Третья группа включает методы, которые основаны на химической реактивности HbA_{1c} . Это фотоколориметрические методы [14]. Наши исследования показали, что верификация гликированного гемоглобина напрямую связана с выбором метода определения. На следующем рисунке показано распределение корреляционно-регрессионного поля изучаемых методов (соответственно, борнат-аффинной хроматографии (Abbott), фотоколориметрического с использованием неполного гидролиза ГГ щавелевой кислотой (Диабет-тест), ИЭФ в капиллярах, фотоколориметрического с использованием неполного гидролиза HbA_{1c} щавелевой кислотой (Лахема диагностика)). При использовании метода ИЭФ в капиллярах существенный подъем параболы отмечен на уровне тех показателей, которые наиболее глубоко отражают состояние метаболизма, а именно, суточная протеинурия, суточная глюкозурия, индекс массы тела, общий холестерин сыворотки крови. Несколько схожая картина отмечена при определении уровня HbA_{1c} методом Лахема диагностика (рис.5).

Метод HPLC предлагается исследовательской группой по испытанию диабетического контроля и его осложнений (DCCT) в качестве референтного и сравнительного для других способов. В то же время для мониторинга, регулярного определения уровня HbA_{1c} , пожалуй лучше использовать электрофоретические методы, так как именно они являются качественными по отношению к искомой фракции. Скорее всего это и послужило причиной того, что Исследовательская группа по сахарному диабету еще более 20 лет назад рекомендовала использовать при массовых исследованиях эти методы [22]. Нами доказано, что как временный этап в освоении HbA_{1c} в клинике могут быть использованы и фотоколориметрические методики, так как они недороги, удобны для работы врачу-лаборанту и при этом выполняют модель гликированного гемоглобина [17].

При использовании HbA_{1c} в практической работе следовало бы учесть следующее:

1. Уровень HbA_{1c} необходимо рассматривать как важный прогностический показатель как на диабетическом, так и недиабетическом уровнях, поскольку данный показатель повышается не только у больных СД, но и при других заболеваниях внутренних органов, а также устанавливает связь с наиболее кардинальными параметрами этих заболеваний.

2. Учитывая многообразие методов определения HbA_{1c} , в клинической практике рекомендовано обоюдное использование классического и альтернативного способов, соответственного HPLC (или стандартизированных по этому способу других методик) и ИЭФ (или стандартизированных по этому способу других методик).

3. HbA_{1c} следует рассматривать не просто как показатель, а как важное патогенетическое звено в развитии основных заболеваний внутренних органов.

4. При интерпретации уровня HbA_{1c} следовало бы учитывать не только абсолютное значение данного параметра, но и очень важно изменения уровня его в динамике длительного наблюдения за больными, то есть в мониторинге. При этом нормальный уровень HbA_{1c} следовало бы определять согласно рекомендаций ведущих эндокринологических обществ-Нормальный уровень HbA_{1c} составляет от 4 до 5.9 %. Международная Диабетическая Федерация и Американская коллегия эндокринологов рекомендует HbA_{1c}

до 6,5%, американская диабетологическая ассоциация – до 7%, а японское диабетологическое общество – до 6,1%. Однако, интерпретация результатов затруднительна из-за различий данных большинства лабораторных методов, и биологической вариации между обследуемыми, которая может достигать 1 процента [66].

Выводы

1. Гп и гипогликемия занимают существенное место среди патологических синдромов у больных с заболеваниями внутренних органов.

2. HbA_{1c} является ведущим параметром в контроле Гп. Данный параметр можно использовать и для диагностики, и мониторинга различных заболеваний, сопровождающихся Гп. Следовательно немаловажное значение HbA_{1c} для оценки качества лечения этих болезней.

3. В то же время HbA_{1c} представляет собой дополнительный индекс в скрининге гипогликемий. Его можно использовать наряду с другими клинико-параclinicalческими показателями в контроле гипогликемического синдрома.

Литература

1. Андрианов, А. Тошакоевая гипогликемия у пациентки, не страдающей сахарным диабетом / А. Андрианов // Проблемы эндокринологии. 2008. Т. 52. № 3. С. 45 – 49.

2. Бабаева, Л. А. Нарушения углеводного обмена у пациентов с острым инфарктом миокарда без анамнеза сахарного диабета / Л. А. Бабаева [и др.] // Клин. фарм. и терап. 2005. Т. 14. № 5. С. 84 – 85.

3. Баранов, В. Г. Основные проблемы клинической эндокринологии / В. Г. Баранов // Сов. мед. 1974. № 6. С. 3 – 8.

4. Баранов, В. Г. Прогностическое значение пробы на толерантность к глюкозе / В. Г. Баранов, А. М. Ситникова, Л. И. Конради // Казан. мед. журн. 1982. Т. LXIII. № 1. С. 18 – 19.

5. Бутлеров Александр Михайлович. Википедия. Электронный ресурс.

6. Вельков, А. Н. Гликозилированный гемоглобин в диагностике сахарного диабета и оценке риска его осложнений / А. Н. Вельков // Лаб. диагн. 2008. Т. 2(44). С. 65 – 76.

7. Галич, И. П. Изменение гликозилирования при онкогенезе и развитии других патологических процессов / И. П. Галич, Н. В. Евтушенко // Онкология. 2003. Т. 5. № 1. С. 4 – 9.

8. Гликированный гемоглобин. Википедия. Электронный ресурс.

9. Гликозилированные протеины / В. А. Галенок [и др.]. Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1989. 258 с.

10. Дедов, И. И. Диабетическая нефропатия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. М.: «Универсум Паблишинг», 2000.

11. Ефимов, А. С. Некоторые проблемы клинической диабетологии / А. С. Ефимов // Пробл. энд. 1990. Т. 36. № 4. С. 52 – 57.

12. Ефимов, А. С. Предиабет: патогенетическая сущность, диагностика / А. С. Ефимов // Пробл. эндокр. 1978. Т. XXIV. № 5. С. 17 – 25.

13. Ефимов, А. С. Малая энциклопедия врача-эндокринолога / А. С. Ефимов [и др.]. К.: Мед книга, 2007. 360 с.

14. Карягина, И. Ю. Лабораторные технологии диагностики и мониторинга сахарного диабета / И. Ю. Карягина, Ю. В. Эммануэль // Клин. лаб. диагн. 2002. № 5. С. 25 – 32.

15. Кнорре, Д. Т. Биологическая химия: учеб. для хим., биол. и мед. спец. вузов / Д. Т. Кнорре, С. Д. Мызина. 3-е изд., испр. М.: Высш. шк., 2002. 479 с.

16. Кобалова, Ж. Д. Гипергликемия у пациентов с острым коронарным синдромом: современное состояние проблемы: науч. рек. Комитета по сахарному диабету Американской ассоциации сердца / Ж. Д. Кобалова, В. В. Толкачева // Кардиология. 2009. Т. 49. № 3. С. 77 – 85.

17. Королев, В. А. Оценка показателей гликированного гемоглобина как математической модели / В. А. Королев // Клин. лаб. диагн. 2005. № 12. С. 13 – 18.

18. Логачев, М. Ф. Скрытая гипогликемия у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / М. Ф. Логачев [и др.] // Педиатрия. 2007. Т. 86. С. 19 – 22.
19. Пархоменко, А. Д. Клинико-экономическая эффективность внедрения структурированной программы обучения пациентов с сахарным диабетом 2 типа: дис.... канд. мед. наук / А. Д. Пархоменко. М., 2000. 149 с. (для авторефератов).
20. Руководство по эндокринологии / под ред. акад. АМН СССР В. Г. Баранова. Л., «Медицина», 1977. 664 с.
21. Сахарный диабет. Википедия. Электронный ресурс.
22. Сахарный диабет. Доклад Исследовательской группы ВОЗ. Всемирная организация здравоохранения, 1987.
23. Скибчик, В. А. Проблема підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну у хворих на інфаркт міокарда без супутнього цукрового діабету: основні концептуальні напрямки / В. А. Скибчик, Т. М. Соломенчук // Український медичний часопис. 2006. № 4. С. 79 – 83.
24. Тогайбаев, А. А. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, И. В. Рикун // Лабор. дело. 1988. № 9. С. 22 – 24.
25. Троицкий, Г. В. Постсинтетическая модификация белков / Г. В. Троицкий // Укр. биохим. журнал. 1985. Т. 57. С. 81 – 98.
26. Тронько, М. Д. Історія розвитку ендокринології в Україні / М. Д. Тронько, П. М. Боднар, Ю. І. Комісаренко. К.: Здоров'я, 2004. 68 с.
27. Трунин, Е. М. Гипергликемический синдром в раннем послеоперационном периоде / Е. М. Трунин, И. С. Ганохарити / Вест. хирургии им. И. И. Грекова. 2008. Т. 167. № 2. С. 58 – 60.
28. Шумаков, В. А. Роль нарушения толерантности к липидам в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца / В. А. Шумаков, Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Серце і судини. 2004. № 3. С. 66 – 73.
29. Allen, A. C. Mesangial IgA1 in IgA nephropathy exhibits aberrant O-glycosylation / A. C. Allen [et al.]. *Kidney Int.* 2001; 60: 969 – 973.
30. Boz, M. Rapid determination by immunoassay of glycosylated hemoglobin in capillary blood compared to an affinity method for boronate and ion capturing on venous blood / M. Boz [et al.] // *Ann. Biol. Clin.* 1997. V. 55(2). P. 183 – 194.
31. Bunn, H. F. Reaction of monosaccharides with proteins: possible evolutionary significance / H. F. Bunn, P. J. Higgins // *Science.* 1981. V. 213. P. 222 – 224.
32. Cambell, R. K. Etiology and effect on outcomes of hyperglycemia in hospitalized patients / R. K. Cambell // *Am J Health Syst Pharm.* 2007, 64. S4 – S8.
33. Corfield, A. P. Glycosylation patterns of mucins in colonic disease / A. P. Corfield [et al.] // *Biochemical Society Transactions.* 1995. V. 23. P. 840 – 845.
34. Cryer, P. E. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline / P. E. Cryer [et al.] // *J. Clin. End. Met.* 2009. V. 94. P. 709 – 728.
35. Davril, M. The sialylation of bronchial mucins secreted by patients suffering from cystic fibrosis or from chronic bronchitis is related to the severity of airway infection / M. Davril [et al.] // *Glycobiology.* 1999. 9. P. 311 – 321.
36. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *NEJM.* -1993. -V.329. -P.977-986.
37. Deedwania, P. Hyperglycemia and acute coronary syndrome / P. Deedwania [et al.] // *Circulation.* 2008. V. 117. P. 1610 – 1619.
38. Dosal, A. M. Studies of heterogeneity of hemoglobin. Chromatography of normal and abnormal human hemoglobin types on C. M. Sephadex / A. M. Dosal, J. H. Huisman // *J. Chromatogr.* 1969. V. 40. P. 62 – 70.
39. Filatov, M., Varfolomeeva, E., Varfolomeev, D. Method of incorporation cells into polyacrilamide spherules Cytometry, s.7.1994.26.
40. Gerstein, H. Glycemia and Risk for Cardiovascular Disease / H. Gerstein // *Annals.* 2005. V. 142. P. 227 – 228.
41. Goldstein, D. E. Tests of glycemia in diabetes / E. D. Goldstein [et al.] // *Diabetes care.* -2004. Vol. 27. P. 1763 – 1773.
42. Grundy, S. M. AHA/ACC scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology / S. M. Grundy [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999. 34. P. 1348 – 1359.
43. Guidelines for Diabetes Care. A desktop Guide to type 2 Diabetes Mellitus. European Diabetes Policy Group. 1998 – 1999.
44. Hakomori, S. Tumor malignancy defined by aberrant glycosylation and sphingo(glyco)lipid metabolism / S. Hakomori // *Cancer Research.* 1993. 56. P. 5309 – 5318.
45. Haviv, Y. S. Hypoglycemia in patients with renal failure / Y. S. Haviv, M. Sharkia, R. Safadi // *Ren. Fail.* 2000. V. 22. P. 219 – 223.
46. Holman, R. R. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes / R. R. Holman, K. I. Thorne, A. J. Farmer // *NEJM.* 2007. V. 357. P. 1716 – 1730.
47. Inzucchi, S. E. Management of hyperglycemia in the hospital setting / S. E. Inzucchi // *NEJM.* 2006. V. 355. P. 1903 – 1911.
48. Johnson, S. B. Response to hypo- and hyperglycemia in adolescents with type 1 diabetes / S. B. Johnson, A. R. Perwien, J. H. Silverstein // *J. Ped. Psych.* 2000. V. 25. P. 171 – 178.
49. Jones, T. W. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep / T. W. Jones [et al.] // *NEJM.* 1998. V. 338. P. 1657 – 1662.
50. Kagansky, N. Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients / N. Kagansky, S. Levy, E. Rimon // *Arch. Inter. Med.* 2003. V. 163. P. 1825 – 1829.
51. Khaw, K. T. Association of hemoglobin A_{1c} with cardiovascular disease and mortality in adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk / K. T. Khaw [et al.] // *Annals.* 2004. Vol. 141. P. 413 – 420.
52. Kilpatrick E. C. Haemoglobin A_{1c} in the diagnosis and monitoring of diabetes mellitus / E. C. Kilpatrick // *J. Clin. Path.* 2008. V. 61. P. 977 – 982.
53. Kim, Y. J. Distinct selection ligands on colon carcinoma mucins can mediate pathological interactions among platelets, leucocytes and endothelium / Y. J. Kim [et al.] // *Amer. J. Pathol.* 1999. V. 155. P. 461 – 472.
54. Kopp, H. P. [Evaluation of a new method for determining glycosylated hemoglobin with monoclonal antibodies (DCA 2000)] Evaluation einer neuen Methode zur Bestimmung von glykiertem Hamoglobin mittels monoklonaler Antikörper (DCA 2000) / H. P. Kopp [et al.] // *Wiener Klinische Wochenschrift.* 1996. V. 108. № 1. P. 16 – 19.
55. Lahousen, T. Determination of glycosylated hemoglobin in patients with advanced liverdisease / T. Lahousen [et al.] // *World J. Gastr.* 2004. Vol. 10, Issue 15. P. 2284 – 2286.
56. Macleod, K. M. Frequency and morbidity of severe hypoglycemia in insulin-treated diabetic patients / K. M. Macleod, D. A. Hepburn, B. N. Frier // *Diab. Med.* 1993. V. 10. P. 238 – 245.
57. Maynard, J. D. Noninvasive type 2 diabetes screening / J. D. Maynard [et al.] // *Diabetes Care.* 2007. 30. P. 1120 – 1124.
58. Mechanick, J. I. Metabolic mechanisms of stress hyperglycemia / J. I. Mechanick // *J. Par. Ent. Nutr.* 2006. V. 30. № 2. P. 157 – 163.
59. Namsaraev, E. A. Biochemical basis of hyperrecombinogenic activity of Pseudomonas aeruginosa Rec A protein in Escherichia coli Cells / E. A. Namsaraev [et al.] // *Mol. Microb.* 1998. V. 27. P. 727.
60. Ota, H. Helicobacter pylori infection produces reversible glycosylation change to gastric mucins / H. Ota [et al.]. *Virchows Arch.* 1998. V. 433. P. 419 – 426.
61. Posudin, Y. I. Blood glucose monitoring in diabetic patients / Y. I. Posudin, G. G. Dull, S. J. Kays // *Ендокринологія.* 2002, 7, № 2. P. 242 – 256.
62. Raza, M. W. Association between secretor status and respiratory viral illness / M. W. Raza [et al.] // *British Medical Journal.* 1991. V. 303. P. 815 – 818.
63. Report for type 2 Diabetes. Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. Screen-

ing for Type 2 diabetes. World Health Organization. 2003. 48 p.

64. *Rhodes, J. M.* Unifying hypothesis for inflammatory bowel disease and related colon cancer: sticking the pieces together with sugar / J. M. Rhodes // *Lancet*. 1996. 347. P. 40 – 44.

65. *Rizos, E.* Glycated haemoglobin: a predictor of vascular risk / E. Rizos, D. P. Mikhailidis // *Int.J.Diab.Met.* 2001. V. 9. P. 3 – 7.

66. *Rohlfing, C.* Biological variation of glycohemoglobin / C. Rohlfing [et al.] // *Clin. Chem.* 2002. V. 48 (7). P. 1116 – 1118.

67. *Saso, L.* Changes of glycosylation of serum proteins in psoriatic arthritis studied by enzym-linked lectin assay(ELLA), using concanavalin / L. Saso [et al.] // *A. Biochem.Mol.Biol.Int.* 1998. V. 46. P. 867 – 875.

68. *Schlessinger, L.* Archimedes: a new model for simulating health care systems – the mathematical formulation / L. Schlessinger, D. M. Eddy // *J. Biom. Inform.* 2002. V. 35. P. 37 – 50.

69. *Skeie, S.* Interpretation of hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) values among diabetic patients: implications for quality specifications for HbA_{1c} / S. Skeie, G. Thue, S. Sandberg // *Clin. Chem.* 2001. V. 47. P. 1212 – 1217.

70. *Standards of medical care in diabetes-2009* // *Diabetes Care*. 2009. V. 32. S. 13 – 61.

71. *Trivelli, L. A.* Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus / L. A. Trivelli, H. M. Ranney, H. T. Lai // *N.Engl.J.Med.* 1971. Vol. 284. P. 353 – 357.

72. *Vincenzi Jager, A.* Novel approach for the analysis of glycated hemoglobin using capillary focusing with chemical mobilization / A. Vincenzi Jager, M. Franco Maggi Tavares // *J.Chromatogr.* 2003. Vol. 785, № 2. P. 285 – 292.

73. *Whitmer, R. A.* Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus / R. A. Whitmer [et al.] // *JAMA*. 2009. V. 301. P. 1565 – 1572.

74. *Willis, A.* Measuring glycated hemoglobin / A. Willis [et al.] // *BMJ*. 1992. Vol. 305, №. 6860. P. 1020.

75. *Willson, D. H.* Fully Automated Assay of Glycogemoglobin with the Imx Analyser: Novel Approach for Separation and Detection / D. H. Willson [et al.] // *Clin.Chem.* 1993. Vol. 39. P. 2090 – 2097.

76. *Wolffenbuttel, B. H.* Long-term assessment of glucose control by haemoglobin-AGE measurement [see comments] / B. H. Wolffenbuttel [et al.] // *Lancet*. 1996. V. 347. № 9000. P. 513 – 515.

Поступила 16.02.2011 г.