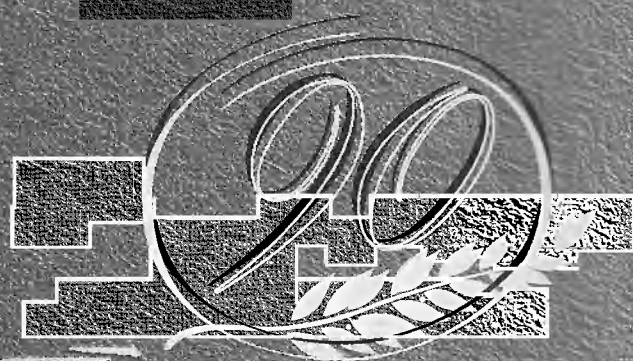


С С  
11 - 2014

ISSN 1027-7218

Научно-  
практический  
ежемесячный  
журнал



# ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

QUINTUM  
PROFECTUM  
RITUM  
MEDICINA  
NOBILISSIMA

Из всех наук  
(искусств)  
безусловно  
медицина -  
самая  
благородная

А. П. ШЕПЕЛЬКЕВИЧ, С. С. КОРЫТЬКО,  
В. Г. КРАВЧУК, В. В. ЛАПА, Е. Р. КАЧЕРОВСКАЯ

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИССЛЕДОВАНИЮ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Белорусский государственный медицинский университет, Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, 3-я ГКБ, Минск

*Представлены современные аспекты диагностики сахарного диабета, клиническое значение и роль гликированного гемоглобина в оценке эффективности его лечения и диагностике. Описана эволюция подходов к методам определения гликированного гемоглобина, современные требования к методам его определения и аспекты использования этого показателя в клинической практике.*

**Ключевые слова:** гликированный гемоглобин, сахарный диабет, гликемия, диагностика, мониторингирование.

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных социально значимых заболеваний в мире. Распространенность СД в различных странах составляет от 5 до 7% от общей популяции. Согласно данным Международной федерации диабета (IDF), 20 лет назад количество людей с диагнозом сахарного диабета в мире не превышало 30 млн. В настоящее время число пациентов с СД составляет 370 млн, и к 2025 г. прогнозируется увеличение данного показателя до 550 млн человек. Высокая медико-социальная значимость СД обусловлена, в первую очередь, его высокой распространенностью, ранней инвалидизацией и смертностью, связанной с развитием сосудистых осложнений. Одна из важнейших проблем современной медицины — поздняя диагностика СД 2-го типа (СД2), связанная с его длительным бессимптомным течением. Длительный период с момента манифестации до диагностики заболевания существенно повышает риск ранней инвалидизации и преждевременной смертности пациентов в связи с поздним началом лечения.

Согласно рекомендациям международных экспертов в области диабетологии, принятым в Республике Беларусь (Приказ Министерства здравоохранения

Республики Беларусь № 764 от 02.07.2013 «Клинические протоколы диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях»), в диагностике СД2 используется три равнозначных подхода (табл. 1):

- определение уровня гемоглобина A1c (HbA1c);
- определение гликемии натощак;
- определение случайной гликемии (или после еды).

В сомнительных случаях может проводиться пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ).

Для диагностики СД и контроля эффективности его лечения рекомендовано определение уровня глюкозы в капиллярной крови. Современные возможности позволяют проводить измерение содержания глюкозы не только в клинической лаборатории учреждения здравоохранения, но и в домашних условиях с целью самоконтроля гликемии при помощи глюкометра. К сожалению, определение уровня глюкозы, даже при частом самоконтроле, показывает ее концентрацию в настоящий момент и не позволяет сделать выводы о состоянии углеводного обмена в промежутки времени между измерениями. Понимание этого факта уже в 70-х годах XX века привело к использованию в клинической практике определения гликированного гемоглобина для оценки компенсации углеводного обмена [3, 4].

В настоящее время HbA1c используется как общепринятый показатель оценки состояния и степени компенсации углеводного обмена, поскольку позволяет мониторировать уровень гликемии в широком временном диапазоне, а также оценить риск развития поздних осложнений СД. Срок жизни эритроцита составляет 2—3 мес, в течение этого периода происходит неферментативная реакция, в результате которой образуется прочное соединение молекулы глюкозы с глобином. Именно поэтому определение HbA1c позволяет оценить компенсацию СД за последние 2—3 мес. Реакция гликирования продолжается в течение всей жизни эритроцита и особенно интенсивно происходит в последние 30 сут его жизни. Вклад данного периода в итоговый показатель составляет до 50%, а предыдущих 30—60 сут — до 10%, что объясняет, почему уровень HbA1c может относительно быстро уменьшаться или увеличиваться при значительных изменениях показателей глюкозы в крови [5, 6]. Эту особенность необходимо учитывать в кли-

Критерии диагностики сахарного диабета [1, 2]

Таблица 1

Критерий	Диагностический уровень для постановки диагноза СД	Комментарий
HbA1c	>6,5%	Должен использоваться сертифицированный и стандартизированный метод с коэффициентом вариации менее 4%
Гликемия натощак	>6,1 ммоль/л >7 ммоль/л	Капиллярная кровь. Плазма крови
Случайная гликемия	>11,1 ммоль/л	Капиллярная кровь или плазма крови
ПТТГ: — гликемия натощак; — через 2 ч после нагрузки	>6,1 ммоль/л >7 ммоль/л >11,1 ммоль/л	Тест проводится с 75,0 г глюкозы



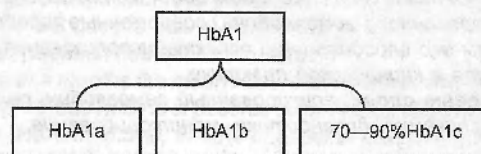
нической практике при оценке эффективности лечения СД.

Как говорилось ранее, впервые внедрение определения гликированного гемоглобина в клиническую практику и значимость его определения как маркера метаболического контроля СД была озвучена в 1970-х годах. Последующие годы характеризовались внедрением множества методов измерения уровня HbA1c, а также отсутствием калибровки, стандартизации и четкого понимания определяемого показателя [7]. Одновременно с осознанием клинической значимости впервые потребность в стандартизации гликированного гемоглобина была серьезно озвучена в 1993 г. в одной из первых публикаций результатов (ставшей уже классической в диабетологии) исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), что было обусловлено выявленными различиями в использованных лабораторных технологиях [8]. С 1993 г. по 2001 г. происходило развитие национальных программ по стандартизации HbA1c: национальная программа по стандартизации гликированного гемоглобина США (National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP)), основанная на методе определения, использованном в DCCT [9—11], национальная программа Японии [12] и Швеции [13, 14]. Основными недостатками национальных программ являлись отсутствие четкого понятия определяемого параметра, а также недостаточная точность используемых методов и разнородность единиц измерения. В качестве «референтных» для стандартизации использовались разные методы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), которые в рутинной практике обеспечивали высокую точность, но в большинстве случаев они были неспецифичны. Другими причинами недостатков национальных программ по стандартизации гликированного гемоглобина являлись особенности используемых хроматографических систем: размер хроматографической колонки, состав буфера и время вымывания. Так, например, разница между методом ВЭЖХ с использованием анализатора Bio-Rex 70, применявшимся в исследовании DCCT, на котором основана программа стандартизации NGSP, и методом ВЭЖХ, принятым для стандартизации в Швеции, составляла до 20%, однако, несмотря на это, оба метода измеряли уровень HbA1c [14].

Понимая научную и клиническую значимость HbA1c, в 2001 г. рабочая группа Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) дала четкое определение понятия гликированного гемоглобина, выделив чистые калибраторы и разработав 2 равнозначных референтных метода — ВЭЖХ-масс-спектрометрию с ионизацией электрораспылением и ВЭЖХ-капиллярный электрофорез [15].

Согласно современным представлениям, гликированный гемоглобин (HbA1) — это гемоглобин, в котором углеводный остаток конденсируется с N-концевым валином в бета-цепи молекулы HbA0. Установлено, что гликирование осуществляется через стадию образования альдимины (так называемые шиффовы основания между альдегидом углеводов и аминок-

группой) — сравнительно нестойкого, «обратимого» соединения. Далее альдимин посредством химического преобразования (преобразование Амадори) превращается в относительно стойкое, «необратимое» соединение кетоамин. Образовавшийся кетоамин остается присоединенным к белку на весь период его жизни. Гликогемоглобин HbA1 разделяется на подгруппы в зависимости от присоединенного углевода (HbA1a, HbA1b, HbA1c). При этом клиническую значимость представляет только фракция HbA1c, которая содержит одну молекулу глюкозы, она составляет 70—90% от HbA1, остальное количество приходится на HbA1a (имеет форму 1 — с фруктозо-1,6-бисфосфатом и форму 2 — с глюкозо-6-фосфатом) и HbA1b (углеводный остаток, точно не идентифицирован) (рисунок) [16].



Состав фракции гемоглобина A1

Гемоглобин A1c принято представлять в виде соотношения фракции гемоглобина A1c и общего гемоглобина (Hb), выраженного в процентах:

$$\text{HbA1c, \%} = \frac{\text{HbA1c}}{\text{Общий Hb}}$$

Следующим шагом в решении вопроса по стандартизации и сертификации HbA1c стал саммит Американской диабетической ассоциации (ADA), Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), Международной федерации диабета (IDF) и IFCC, который состоялся в 2007 г. в Милане. В ходе дискуссии участники саммита ратифицировали следующие положения:

1. Результаты оценки HbA1c должны быть повсеместно стандартизированы, включая референтную систему и форму отчета по результатам исследования.

2. Референтная HbA1c система IFCC является единственной основой для реализации стандартизации измерений.

3. Результаты оценки HbA1c должны повсеместно приводиться в единицах IFCC (ммоль/моль) и также выражаться в единицах NGSP (%) с использованием уравнения перерасчета IFCC-NGSP.

4. Если продолжающееся в настоящее время «исследование среднего уровня глюкозы в плазме» будет соответствовать предшествующим критериям, значение HbA1c будет также истолковываться как средний уровень глюкозы [17].

Встречи рабочих групп ADA, EASD, IDF, IFCC в дальнейшем происходили ежегодно. Возникавшие в результате рекомендации касались вопросов, связанных с видом представления результатов определения уровня HbA1c в клинических лабораториях, доступности программ для перевода значений NGSP в IFCC и особенностей представления HbA1c в профес-

сиональных медицинских изданиях [18, 19]. Однако методы, стандартизированные NGSP, также могут использоваться в клинической практике. Это связано с тем, что метод определения уровня HbA1c, который применялся в наиболее известных и значимых исследованиях (DCCT и другом крупном британском исследовании СД — UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)), был стандартизирован в соответствии с требованиями NGSP [20]. Значения NGSP/IFCC имеют линейную зависимость и могут быть вычислены друг относительно друга с помощью формул:

$$IFCC = \frac{HbA1c(NGSP) - 2,15}{0,0915};$$

$$NGSP = 0,0915 \cdot HbA1c(IFCC) + 2,15.$$

В Республике Беларусь традиционно принято измерять уровень HbA1c в процентах в соответствии с NGSP.

Исследование «среднего уровня глюкозы» (ADAG-study) подтвердило предположение о том, что уровень HbA1c находится в прямой зависимости от «среднего уровня» глюкозы как при СД 1-го типа, так и СД 2-го типа [21]. Это подтвердили и другие исследования, проведенные позднее, что позволило интерпретировать HbA1c как индикатор «среднего» уровня глюкозы за последние 2—3 мес [22, 23].

В настоящее время клиническая значимость HbA1c оценивается не только как показатель, характеризующий качество компенсации и эффективность

лечения, но и маркер возможных осложнений СД. Длительное наблюдение за участниками исследования DCCT и UKPDS показало зависимость риска развития осложнений СД от величины HbA1c. Доказано, что снижение уровня HbA1c всего на 1% снижает риск развития всех осложнений СД в среднем на 21%, в том числе инфаркта миокарда — на 14%, инсультов — на 14%, микрососудистых осложнений — на 37%, смертность от СД — на 21% [20, 24].

Широкое повсеместное внедрение сертификации и стандартизации методов измерения содержания HbA1c позволило международному экспертному комитету, включающему представителей ADA, IDF и EASD, с 2009 г. рекомендовать определение уровня HbA1c в качестве теста для диагностики СД2. Диагноз СД 2-го типа подтверждается при 2-кратном превышении уровня HbA1c более 6,5% при использовании стандартизированного и сертифицированного метода исследования, согласно утвержденным ADA в 2010 г. стандартам [2].

В Республике Беларусь в 2013 г. [25] данный подход к диагностике СД2 был закреплен в клинических протоколах диагностики и лечения пациентов с эндокринной патологией, определение концентрации HbA1c необходимо проводить начиная с районного и до республиканского уровня оказания медицинской помощи (табл. 2).

Таким образом, целесообразность широкого внедрения в клиническую практику современных стандартизированных методов определения гемоглобина

Таблица 2

Критерии диагностики СД 2-го типа, утвержденные в Республике Беларусь

Уровень оказания медицинской помощи	Объем оказания медицинской помощи					Исход заболевания
	диагностика			лечение		
	обязательная	кратность	дополнительная (по показаниям)	необходимое	средняя длительность	
ОУ	Самоконтроль уровня гликемии. Определение содержания гликированного гемоглобина с использованием методов с коэффициентом вариации менее 4%. Общий анализ крови. Общий анализ мочи. Определение содержания альбумина в суточной моче (микроальбуминурия)	Не менее 1 раза в сутки. 1 раз в 6 мес.  1 раз в год. 1 раз в год. 1 раз в год. Через 3 года после манифестации СД при отсутствии воспалительных изменений в общем анализе мочи	Определение содержания глюкозы, кетоновых тел, фруктозамина в крови. Биохимическое исследование крови: α-амилаза. Гормональное исследование крови: С-пептид. Суточное мониторирование уровня глюкозы системой CGMS. Электронейромиография. УЗИ органов брюшной полости. УЗИ сосудов нижних конечностей. Консультация врачей: психотерапевта, невролога, врача кабинета «Диабетическая стопа»	Обучение в «Школе диабета». Рациональное питание с подсчетом хлебных единиц для коррекции дозы инсулина перед едой. Адекватная физическая нагрузка. Отказ от курения. Базис-болюсный режим инсулинотерапии (0,7—1,6 МЕ/кг/сут п/к). Консультация на республиканском уровне. Госпитализация в специализированное эндокринологическое отделение стационара: — при выявлении заболевания для назначения инсулинотерапии; — для обучения в школе диабета; — по медицинским показаниям	Постоянно	Улучшение состояния. Компенсация (целевой уровень HbA1c менее 6,5—7,5% в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни при отсутствии тяжелых гипогликемий)

A1c обусловлена результатами клинических исследований, подтвердивших высокую информативность данного показателя в качестве интегрального критерия компенсации диабета, позволяющего своевременно оптимизировать сахароснижающую терапию. Кроме того, убедительно доказана возможность применения этого показателя в качестве точного и удобного для применения в клинической практике критерия диагностики СД 2-го типа.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика сахарного диабета 1-го типа // Всемирная Организация Здравоохранения [Электронный ресурс].— 2014.— Режим доступа: [http://www.who.int/diabetes/action\\_online/basics/ru/index1.html](http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/ru/index1.html).— Дата доступа: 05.06.2014.
2. American Diabetes Association // *Diabet. Care.*— 2014.— Vol. 37 (Suppl. 1).— P. 14—80.
3. Koenig R. J., Peterson C. M., Kilo C., et al. // *Diabetes.*— 1976.— Vol. 25, № 3.— P. 230—232.
4. Gonen B. A., Rubinstein A. H., Rochman H., et al. // *Lancet.*— 1977.— Vol. 2, № 804.— P. 734—737.
5. Curt L., Jack D., Wiedmeyer H., et al. // *Diabet. Care.*— 2002.— Vol. 27.— P. 275—278.
6. Calisti L., Tognetti S. // *Acta Biomed.*— 2005.— Vol. 76 (Suppl. 3).— P. 59—62.
7. Weykamp C. W., Penders T. J., Muskiet F. A., Slik W. // *Ann. Clin. Biochem.*— 1993.— Vol. 30.— P. 169—174.
8. DCCT // *N. Engl. J. Med.*— 1993.— Vol. 329.— P. 977—986.
9. Goldstein D. E., Little R. R., England J. D., Wiedmeyer H. M. // *Methods in Diabetic Research* / Ed. W. L. Clarke, S. I. Lamer.— NY, 1986.— Vol. 2.— P. 475—504.
10. Little R. R., Goldstein D. E. // *Anal. Chem.*— 1995.— Vol. 67.— P. 393R—397R.
11. Little R. R. // *Diabet. Care.*— 2000.— Vol. 23.— P. 265—266.
12. Hoshino T., Okahashi M., Arai H. // *J. Pharm. Biomed. Anal.*— 1997.— Vol. 15.— P. 1551—1562.
13. Jepperson J. O., Jerntop P., Sundkvist G., et al. // *Clin. Chem.*— 1986.— Vol. 32.— P. 1867—1872.
14. Hoelzel W., Weykamp C., Jeppsson J., et al. // *Clin. Chem.*— 2004.— Vol. 50.— P. 166—174.
15. Jeppsson J., Kobold U., Barr J., et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.*— 2002.— Vol. 40, № 1.— P. 78—89.
16. Бескровная Е. В., Мосур Е. Ю., Ямкова В. И. *Медицинская биохимия: Лабораторный практикум* // Под ред. Н. А. Семиколеновой.— Омск, 2005.
17. The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation // *Diabetologia.*— 2007.— Vol. 50.— P. 2042—2043.
18. Hanas R., John G. // *Diabet. Med.*— 2010.— Vol. 27.— P. 737—738.
19. Hanas R., John G. // *Clin. Chem. Lab. Med.*— 2013.— Vol. 51.— P. 1041—1042.
20. UK prospective diabetes study (UKPDS) group // *Lancet*— 1998.— Vol. 352.— P. 837—853.
21. Linters-Westra E., Slingerland R. // *Clin. Chem. Lab. Med.*— 2008.— Vol. 46, № 11.— P. 1617—1623.
22. Curt L., Jack D., Wiedmeyer H., et al. // *Diabet. Care.*— 2002.— Vol. 27.— P. 275—278.
23. Nathan D., Schoenfeld D., Kuenen J., et al. // *Diabet. Care.*— 2008.— Vol. 31.— P. 1473—1478.
24. Association of glycaemia with macro vascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ.*— 2000.— Vol. 321.— P. 405—412.
25. Клинические протоколы диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях: Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 764 от 02.07.2013.

Поступила 07.07.14.

### UP-TO-DATE APPROACHES TO STUDYING GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN IN CLINICAL PRACTICE

A. P. Shepelkevich, S. S. Korytko, V. G. Kravchuk, V. V. Lapa, E. R. Kacherovskaya

The current aspects of diabetes mellitus diagnosis, the clinical significance and the glycosylated hemoglobin role in assessing of the diabetes mellitus diagnosis and management efficiency are presented. The evolution of approaches to the glycosylated hemoglobin identification, the current requirements to the techniques of its determination, and the aspects of its use in clinical practice are described.

**Key words:** glycosylated hemoglobin, diabetes mellitus, glycemia, diagnosis, monitoring.

Адрес для корреспонденции:

Шепелькевич Алла Петровна.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220096, г. Минск, ул. Уборевича, 73; сл. тел. (8-017) 292-04-87.

### СОВРЕМЕННАЯ ДИАБЕТОЛОГИЯ: ТЕХНОЛОГИИ И ТЕНДЕНЦИИ

**Алимова И. Л.** Достижения и проблемы клинической практики детской диабетологии / И. Л. Алимова // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.*— 2013.— № 2.— С. 4—10.— Библиогр.: 9 назв.

**Аметов А. С.** Сахарный диабет 2-го типа: проблемы и решения / А. С. Аметов.— 2-е изд., перераб. и доп.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.— 1031 с. (Шифр 593138).

**Аметов А. С.** Вклад современных исследований в понимание природы сахарного диабета 2-го типа и перспективы лечения / А. С. Аметов // *Терапевт. архив.*— 2014.— Т. 86, № 1.— С. 4—9.

**Аметов А. С.** Возможности применения глимепирида для инициации сахароснижающей терапии. Результаты обсервационного исследования Амарил-МОНО / А. С. Аметов, Ф. Т. Абаева // *Сахарный диабет.*— 2013.— № 4.— С. 95—100.— Библиогр.: 12 назв.

**Барсуков И. А.** Самоконтроль при сахарном диабете — основа успешного управления заболеванием / И. А. Барсуков // *Мед. совет.*— 2014.— № 2.— С. 62—66.— Библиогр.: 17 назв.

**Бирюкова Е. В.** Центральный несахарный диабет: в чем секрет эффективного лечения? / Е. В. Бирюкова // *Фарматека.*— 2014.— № 5.— С. 40—46.— Библиогр.: 29 назв.