

Добавляет  
ценность диагнозуЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКЕ

УДК 616-079.1-616.4

ЛУЦЕНКО Л.А.

Киевский городской клинический эндокринологический центр

## РОЛЬ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

**Резюме.** С учетом распространенности сахарного диабета, возможности раннего и быстрого развития его осложнений, большого количества недиагностированных случаев и неутешительных прогнозов ВОЗ относительно перспектив распространения сахарного диабета в мире важна своевременная и точная диагностика нарушений углеводного обмена. Гликированный гемоглобин — показатель, который при использовании стандартизованных методик дает интегрированное представление об уровне гликемии на протяжении длительного промежутка времени и помогает своевременно выявить нарушения углеводного обмена. При использовании гликированного гемоглобина в качестве диагностического критерия нарушений углеводного обмена или степени компенсации сахарного диабета важным является правильный подход к выбору метода определения данного показателя с учетом его аналитической надежности.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, гликированный гемоглобин, гликирование, гликемический контроль.

Сахарный диабет (СД) в настоящее время является серьезной медицинской и социальной проблемой. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2030 году количество больных СД превысит 592 млн [1]. Но проблема состоит не только в распространенности СД, но и в быстром развитии осложнений, которые приводят к снижению качества жизни больного, инвалидизации и смерти. Для больных СД характерны раннее развитие и высокая частота сосудистых осложнений: при 2-м типе — макроаскулярных (поражение церебральных, коронарных и периферических сосудов) и микроаскулярных (ретинопатия, нефропатия, нейропатия), при 1-м типе — микроаскулярных. Особенностью течения СД 2-го типа является наличие хронических осложнений на момент установления клинического диагноза, что усугубляет течение заболевания и затрудняет возможности компенсации.

В настоящее время в Украине зарегистрировано 1,3 млн больных СД. При этом данные эпидемиологических исследований указывают на то, что количество пациентов с недиагностированными случаями СД в 2–2,5 раза превышает количество выявленных пациентов. Таким образом, для эндокринологов, терапевтов, семейных врачей важна проблема скрининга латентного СД.

Одним из методов выявления нарушений углеводного обмена является определение уровня гликемии. При этом необходимо учитывать, что полученный результат отражает концентрацию глюкозы только

на момент взятия крови, а значения гликемии имеют значительные колебания в течение суток. Таким образом, корреляция между единично определенным уровнем глюкозы и реальным уровнем гликемии слабая, и поэтому сделать вывод о достоверном наличии или отсутствии нарушения углеводного обмена у пациента между измерениями не представляется возможным. В рекомендациях ВОЗ (2006 г.) указано, что в 30 % случаев не представляется возможным диагностировать СД, используя определение гликемии натощак.

Показателем, который дает интегрированное представление об уровне гликемии на протяжении длительного промежутка времени, является гликированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ ). Многие исследования подтверждают взаимосвязь  $HbA_{1c}$  и уровня гликемии пациента [2, 3].

В научной литературе в последние годы сложилось представление о двух, казалось бы, сходных процессах — гликозилировании и гликировании. Гликозилирование, а точнее, трансгликозилирование — это перенос остатка моносахарида на другой моносахарид с образованием гликозидной связи, который является ферментативным процессом [4]. Гликирование (неферментативное гликозилиро-

© Луценко Л.А., 2014

© «Почки», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

вание) — это неферментативное присоединение к аминокетонной группе белка (пептида или аминокислоты) моносахаридного остатка с образованием основания Шиффа, а затем кетамина. Для данного процесса необходимы следующие условия: 1) наличие свободных и неэкранированных  $\text{NH}_2$ -групп у белка; 2) наличие альдегидов; 3) достаточное время контакта; 4) способность белка быстро менять конформацию и возвращаться в исходное состояние [4]. То есть термин «гликированный гемоглобин» более точно отражает процесс специфического соединения гемоглобина эритроцитов с глюкозой. Для обозначения неферментативного присоединения сахара к белку объединенная комиссия IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) по биохимической номенклатуре рекомендует использовать термин «гликирование», который предпочтительнее, чем термин «неферментативное гликозилирование» [4]. Существуют разные варианты гликированных гемоглобинов:  $\text{HbA}_{1a}$ ,  $\text{HbA}_{1b}$ ,  $\text{HbA}_{1c}$ . Корреляцию со степенью выраженности СД дает только вариант  $\text{HbA}_{1c}$ . Процесс гликирования необратим, его скорость (а также концентрация  $\text{HbA}_{1c}$ ) прямо пропорциональна уровню гликемии.

У здоровых людей концентрация  $\text{HbA}_{1c}$  в крови колеблется от 4 до 5,9 %, у больных СД его уровень зависит от степени гипергликемии. Образовавшийся  $\text{HbA}_{1c}$  аккумулируется внутри эритроцитов и сохраняется в течение всего срока жизни эритроцита. Поскольку эритроциты, циркулирующие в крови, имеют разный возраст, рекомендуется ориентироваться на полупериод жизни эритроцитов — 60 суток. Таким образом, концентрация  $\text{HbA}_{1c}$  отражает уровень гликемии пациента за 60 (до 90) дней до исследования [5]. Наибольшее влияние на уровень  $\text{HbA}_{1c}$  оказывают последние 30 дней перед взятием анализа. Уровнем гликемии за это время обусловлено 50 % величины  $\text{HbA}_{1c}$ . Таким образом, ценность определения  $\text{HbA}_{1c}$  в том, что он характеризует средний уровень глюкозы в крови на протяжении длительного промежутка времени, то есть состояние углеводного обмена на протяжении последних 2–3 месяцев.

С точки зрения клинической ценности определение  $\text{HbA}_{1c}$  обладает рядом преимуществ в сравнении с определением гликемии:

- результат  $\text{HbA}_{1c}$  не зависит от приема пищи (возможно определение не натощак), физических нагрузок, психоэмоционального состояния пациента;

- взятие крови может проводиться в любое время:  $\text{HbA}_{1c}$  стабилен в широком диапазоне температур и временном интервале;

- возможность хранения образца крови для определения  $\text{HbA}_{1c}$  при 2–8 °С до 7 суток;

- обладает существенно более низкой биологической вариабельностью.

Существует прямая зависимость между значениями  $\text{HbA}_{1c}$  и уровнем гликемии (пре- и постпрандиальным), которая представлена в табл. 1.

Интерпретация результатов  $\text{HbA}_{1c}$  может быть затруднена. Разброс значений  $\text{HbA}_{1c}$  у двух людей с одинаковым средним показателем уровня глюкозы в крови может достигать 1 %, что обусловлено наличием разницы в лабораторных технологиях и индивидуальными различиями пациентов. Это подтверждает важность стандартизации методов исследования  $\text{HbA}_{1c}$ .

## Стандартизация методов исследования гликированного гемоглобина

При исследовании  $\text{HbA}_{1c}$  необходимо учитывать метод его определения и аналитическую надежность используемого способа. Еще несколько десятилетий назад отсутствовала стандартизация методов измерения  $\text{HbA}_{1c}$ , что снижало клиническую эффективность использования данного теста. В 1993 году Американской ассоциацией клинической химии была разработана Национальная программа по стандартизации исследований  $\text{HbA}_{1c}$  (NGSP — The National Glycohemoglobin Standardization Program). В настоящее время производители тест-систем для измерения  $\text{HbA}_{1c}$  обязаны проходить проверку и получить сертификат соответствия DCCT (DCCT — Diabetes Control and Complications Trial). Американской диабетической ассоциацией (АДА) рекомендовано всем лабораториям использовать только тесты, сертифицированные NGSP [6, 7]. Основное требование, предъявляемое организацией NGSP к методам определения  $\text{HbA}_{1c}$ , — воспроизводимость с коэффициентом вариации (CV) менее 4 %. К сожалению, методы, используемые в лабораториях, далеко не всегда отвечают этим требованиям. Низкий CV является критически важным, если уровень  $\text{HbA}_{1c}$  в крови пациента близок к установленным границам компенсации СД. Значение CV выше 5 % не дает возможности использовать определение  $\text{HbA}_{1c}$  с диагностической целью, поскольку приведет к постановке ложноотрицательного диагноза.

На сегодняшний день известно более 20 методов определения  $\text{HbA}_{1c}$  [1]. Условно их можно разделить на хроматографические (жидкостная хроматография, аффинная хроматография), электрофоретические, иммунохимические, колориметрические. У каждого метода есть свои преимущества и недостатки (табл. 2).

**Таблица 1. Соответствие целевых значений  $\text{HbA}_{1c}$  пре- и постпрандиальному уровню глюкозы плазмы**

$\text{HbA}_{1c}$ , %	Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
< 7,5	< 7,5	< 10,0
< 8,0	< 8,0	< 11,0

При всем многообразии методов, предлагаемых для определения HbA<sub>1c</sub>, наиболее полно соответствует современным требованиям метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), принятый NGSP как референсный метод [8], который используется в большинстве ведущих лабораторий мира. Суть метода состоит в сорбции всех вариантов гемоглобина на ионообменной смоле колонки с последующим их разделением по различным фракциям под действием градиента pH буфера и детектированием.

Таким образом, при выборе лабораторией анализатора для исследования HbA<sub>1c</sub> преимущество должно отдаваться анализаторам на основе референсного метода DCCT, каким является ВЭЖХ. Использование стандартизированных методов исследования дает лаборатории возможность получать максимально достоверные результаты исследований. Результатом отсутствия стандартизации лабораторного метода являются высокая ненадежность и разброс результатов HbA<sub>1c</sub>, что приводит к недооценке или переоценке диагностики СД. Поэтому в повседневной клинической практике при получении результата HbA<sub>1c</sub> врач должен задаться вопросом: исследование HbA<sub>1c</sub> проведено в стандартизированной лаборатории или нет? То есть чрезвычайно важно, чтобы врач использовал в своей работе результаты исследований, полученные только в тех лабораториях, которые проводят исследование HbA<sub>1c</sub> методами, сертифицированными NGSP.

Результаты измерения HbA<sub>1c</sub> должны быть выражены в предложенных IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) единицах (ммоль/моль) и соответствующих показателях NGSP (%).

Роль HbA<sub>1c</sub> в оценке гликемического контроля у больных СД подтверждена результатами United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) и

DCCT. HbA<sub>1c</sub> — достоверный предиктор микро- и макрососудистых осложнений диабета, показатель рисков патологий беременности и плода. Согласно данным исследований, проводимых DCCT, риск развития и прогрессирования отдаленных осложнений СД 1-го типа коррелирует со степенью эффективности контроля уровня гликемии, выраженного в содержании HbA<sub>1c</sub> в крови [9]. Достижение целевых показателей HbA<sub>1c</sub> является ключевым моментом в предотвращении развития хронических осложнений [9–11].

### Терапевтические цели при лечении сахарного диабета 2-го типа

Приказом МЗ Украины № 1118 от 21.12.2012 г. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» определены цели терапии, которые необходимо достичь при лечении СД 2-го типа (табл. 3).

АДА указывает на необходимость персонализированного подхода к определению целевых уровней HbA<sub>1c</sub> и ведению пациентов с СД 2-го типа (табл. 4).

При выборе индивидуального целевого уровня HbA<sub>1c</sub> следует учитывать:

1) возраст пациента. При этом необходимо понимать, что функциональное изнашивание органов и систем (биологический возраст) каждого человека строго индивидуально, в результате чего невозможно четко разграничить цели гликемического контроля;

2) ожидаемую продолжительность жизни (ОПЖ). Данное понятие позволяет оценить общее состояние пациента и вероятность развития у него сосудистых осложнений (даже в большей степени, чем возраст). Так, цели гликемического контроля могут быть менее строгими у пациентов с ОПЖ < 5 лет, поскольку про-

**Таблица 2. Основные лабораторные методы определения HbA<sub>1c</sub>**

Используемый метод	Преимущества	Недостатки
Ионообменная хроматография	— Полностью автоматический — Высокая воспроизводимость — Результаты не требуют подтверждения	— Необходимость использования специализированного оборудования
Аффинная хроматография	— Сертифицированный метод — Возможность выполнения единичных исследований в кабинете врача	— Высокая стоимость расходных материалов — Непрямое определение фракции HbA <sub>1c</sub>
Иммунотурбидиметрия	— Сертифицированный метод — Возможность выполнения анализа на биохимическом анализаторе, установленном в лаборатории	— Необходимость ручной пробоподготовки — Клинически значимая интерференция в присутствии гемоглобинов F (> 10 %), C и S
Ионообменная хроматография низкого давления	— Хорошая корреляция с методом ВЭЖХ	— Необходимость пробоподготовки — Низкая производительность, интерференция в присутствии HbF
Аффинная хроматография с использованием микроколонок	— Относительно низкая стоимость	— Не отвечает требованиям NGSP — Высокие трудозатраты

**Таблиця 3. Цели терапии при лечении СД 2-го типа**

Параметры	Цели терапии (результаты лабораторных исследований)
HbA <sub>1c</sub> , %	Общепринятый уровень для большинства пациентов составляет ≤ 7 при референсных значениях, но может устанавливаться индивидуально, учитывая имеющиеся осложнения. Уровень ≤ 6,5 устанавливается у пациентов с высокой ожидаемой продолжительностью жизни, без сердечно-сосудистых заболеваний, без риска развития гипогликемического состояния, у тех, у кого это достижимо. Уровень ≤ 7,5 устанавливается у пациентов с низкой ожидаемой продолжительностью жизни, с сердечно-сосудистыми заболеваниями, с риском развития гипогликемического состояния, у тех, у кого это не представляется достижимым
Глюкоза плазмы капиллярной крови натощак, ммоль/л	< 5,6
Глюкоза плазмы капиллярной крови после еды, ммоль/л	< 10

гноз жизни такого пациента, как правило, определяется тяжелым основным заболеванием (например, онкологической патологией). У пациентов молодого и среднего возраста с высокой ОПЖ рекомендуется достижение более строгих целей контроля гликемии для предупреждения развития сосудистых осложнений СД;

3) наличие тяжелых осложнений. В исследовании ACCORD подтверждено, что при наличии у пациента сердечно-сосудистых осложнений при достижении нормогликемии возрастает частота развития гипогликемических состояний, которые влекут за собой кардио- и цереброваскулярные катастрофы;

4) риск развития тяжелых гипогликемий. Возможность строгого контроля гликемии ограничена, поскольку влечет за собой высокий риск сердечно-сосудистой смертности.

**Терапевтические цели при лечении сахарного диабета 1-го типа**

Согласно современным рекомендациям (АДА, 2013), значение HbA<sub>1c</sub> < 7,0 % является целевым для большинства пациентов с СД 1-го типа при условии отсутствия гипогликемических реакций. Таким образом, обеспечивается эффективная профилактика микрососудистых осложнений диабета. При этом у некоторых пациентов (небольшой стаж диабета, отсутствие осложнений СД и сопутствующих заболеваний) рекомендуется рассматривать более жесткие целевые значения HbA<sub>1c</sub> < 6,5 %, если они могут быть достигнуты при отсутствии гипогликемических состояний. У пациентов с тяжелыми гипогликемиями в анамнезе, тяжелыми диабетическими осложнениями или сопутствующими заболеваниями рекомендуется установить менее жесткие цели — HbA<sub>1c</sub> < 8 %.

**Таблиця 4. Индивидуальные целевые значения HbA<sub>1c</sub> при СД 2-го типа (АДА, 2010)**

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет
HbA <sub>1c</sub> , %	6–6,5	6,5–7,0	7–7,5

У детей, подростков целевые значения HbA<sub>1c</sub> могут колебаться от 7 до 8,5 % в зависимости от возраста, наличия гипогликемических эпизодов, физической активности, возможности контроля приема углеводов (табл. 5).

Учитывая возможности высокой стандартизации исследования HbA<sub>1c</sub>, в настоящее время АДА (2010 г.) предлагает использовать HbA<sub>1c</sub> не только как критерий компенсации СД, но и с целью ранней диагностики нарушений углеводного обмена (табл. 6). Пороговым предложено считать значение HbA<sub>1c</sub>, равное 6,5 %.

С 2012 г. использование HbA<sub>1c</sub> для диагностики СД одобрено и в Украине (приказ МЗ Украины № 1118 от 21.12.2012 г. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу»).

Таким образом, если учесть последние рекомендации диабетологических организаций, то показателями к определению HbA<sub>1c</sub> являются:

- скрининг и диагностика СД;
- мониторинг течения и контроля проводимого лечения больных СД, определение степени компенсации СД;

**Таблиця 5. Индивидуальные целевые значения HbA<sub>1c</sub> при СД 1-го типа у детей (АДА)**

Возраст, лет	HbA <sub>1c</sub> , %	HbA <sub>1c</sub> (при отсутствии серьезных эпизодов гипогликемий), %
0–6	< 8,5	< 8
6–12	< 8	< 7,5
13–19	< 7,5	< 7

**Таблиця 6. Интерпретация результатов HbA<sub>1c</sub> (АДА, 2010)**

Уровень HbA <sub>1c</sub> , %	Интерпретация результата
< 5,7	Отсутствие СД
5,7–6,4	Повышенный риск диабета (предиабет)
6,5 и выше	СД

Таблиця 7. Фактори, впливаючі на рівень HbA<sub>1c</sub>

Повышающие уровень HbA <sub>1c</sub>	Понижающие уровень HbA <sub>1c</sub>
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Дефицит витамина B<sub>12</sub> и железа</li> <li>— Угнетение эритропоэза</li> <li>— Алкоголизм</li> <li>— Хроническая почечная недостаточность</li> <li>— Увеличение сроков жизни эритроцитов (спленэктомия)</li> <li>— Гипербилирубинемия</li> <li>— Лекарственные препараты (гидрохлортиазид, индапамид, пропранолол, морфин)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Ретикулоцитоз</li> <li>— Хронические заболевания печени</li> <li>— Снижение сроков жизни эритроцитов (гемоглобинопатии, спленомегалия, ревматоидный артрит)</li> <li>— Гипертриглицеридемия</li> <li>— Лекарственные препараты (препараты эритропоэтина, железа; витамины B<sub>12</sub>, C, E; аспирин; противовирусные)</li> </ul>

— обстеження вагітних жінок з метою діагностики гестаційного діабета, оцінки ризику вроджених патологій плода;

— оцінка ризиків загальної смертності, інфарктів міокарда, ішемічних інсультів, діабетическої ретинопатії, нефропатії, нейропатії, колоректального раку.

При інтерпретації результату HbA<sub>1c</sub> необхідно учити наявність факторів, впливаючих на рівень даного показателя (табл. 7).

Таким образом, использование уровня гликированного гемоглобина рекомендовано в качестве критериев компенсации СД и диагностики нарушений углеводного обмена. При этом врач должен остановить свой выбор на стандартизированном методе исследования, а также учесть наличие различных факторов, влияющих на уровень HbA<sub>1c</sub>.

## Список литературы

1. International Diabetes Federation, diabetes atlas. — 6<sup>th</sup> ed. // International Diabetes Federation. — 2013. — 159 p.
2. Gonen B.A. Hemoglobin A<sub>1c</sub>: An indicator of the metabolic control of diabetic patients / B.A. Gonen, A.H. Rubinstein, H. Rochman et al. // The Lancet. — 1977. — Vol. 310. — P. 734-737.
3. Koenig R.J. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A<sub>1c</sub> in diabetes mellitus / R.J. Koenig, C.M. Peterson, R.L. Jones et al. //

New England Journal of Medicine. — 1976. — Vol. 295, № 8. — P. 417-420.

4. Королев В.А. Метод изоэлектрофокусирования и фотокolorиметрия для определения гемоглобина A<sub>1c</sub> / В.А. Королев, В.И. Молчанов // Биомедицинская химия. — 2006. — Т. 52, № 2. — С. 200-210.

5. Питерс-Хармел Э. Сахарный диабет: диагностика и лечение / Э. Питерс-Хармел, Р. Матур: Пер. с англ. — М.: Практика, 2008. — 496 с.

6. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes — 2010 // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33(1). — P. 511-561.

7. International expert committee report on the role of the A<sub>1c</sub> assay in the diagnosis of diabetes // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32(7). — P. 1327-1334.

8. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA<sub>1c</sub> in human blood // Clin. Chem. Lab. Med. — 2002. — Vol. 40(1). — P. 78-89.

9. DCCT. The relationship of glycemic exposure (HbA<sub>1c</sub>) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial // Diabetes. — 1995. — Vol. 44(8). — P. 968-983.

10. Stratton J.M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective, observational study / J.M. Stratton, A.I. Adler, A.W. Neil et al. // BMJ. — 2000. — Vol. 321. — P. 405-412.

11. Гнуди Л. Результати та вплив досліджень ACCORD у ADVANCE / Л. Гнуди // Diabetes voice. — 2009. — Vol. 54, № 1. — С. 29-32.

Получено 03.11.14 ■

Луценко Л.А.

Київський міський клінічний ендокринологічний центр

## РОЛЬ ГЛІКОВАНОГО ГЕМОГЛОБІНУ В ДІАГНОСТИЦІ ТА МОНІТОРИНГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

**Резюме.** З урахуванням поширеності цукрового діабету, можливості раннього та швидкого розвитку його ускладнень, великої кількості недиагностованих випадків і невтішних прогнозів ВООЗ щодо перспектив поширення цукрового діабету у світі важливою є своєчасна та точна діагностика порушень вуглеводного обміну. Глікований гемоглобін — показник, що при використанні стандартизованих методик дає інтегроване уявлення про рівень глікемії впродовж значного проміжку часу та дозволяє своєчасно виявити порушення вуглеводного обміну. При використанні глікованого гемоглобіну як діагностичного критерію порушень вуглеводного обміну або ступеня компенсації цукрового діабету важливим є правильний підхід до вибору методу визначення даного показника з урахуванням його аналітичної надійності.

**Ключові слова:** цукровий діабет, глікований гемоглобін, глікування, глікемічний контроль.

Lutsenko L.A.

Kyiv Municipal Clinical Endocrinological Center, Kyiv, Ukraine

## THE ROLE OF GLYCATED HEMOGLOBIN IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF DIABETES MELLITUS

**Summary.** Considering the prevalence of diabetes mellitus, the possibility of early and rapid progression of its complications, a large number of undiagnosed cases and disappointing prognosis of the World Health Organization on the prospects of diabetes mellitus spreading in the world, timely and accurate diagnosis of carbohydrate metabolism disorders is important. The glycated hemoglobin is an indicator that, while using the standardized methods, provides an integrated view of the glycemia level during a long period of time and helps to detect timely the carbohydrate metabolism disorders. While using the glycated hemoglobin as a diagnostic criterion of carbohydrate metabolism disorders or degree of diabetes mellitus compensation, the correct approach to the choice of the method of this index determination, considering its analytical reliability, is important.

**Key words:** diabetes mellitus, glycated hemoglobin, glycation, glycemic control.