

# Діагностика і моніторинг сахарного діабета з позицій лабораторної аналітики

**Сахарний діабет (СД) – системне захворювання обміну речовин, яке прийняло пандемічний характер розповсюдження, що побудило Організацію Об'єдинених Націй в грудні 2006 г. прийняти резолюцію, прозиваючу «створити національні програми по запобіганню, лікуванню і профілактиці СД і його ускладнень і включити їх в склад державних програм по здоров'ю населенню». За останні 30 років по темпам приросту захворюваності СД опередив такі інфекційні захворювання, як туберкульоз і ВІЧ. Численність хворих СД в світі за ці роки зросла більш ніж в 2 рази і досягла к 2011 г. 366 млн осіб. В Україні, по даним на 2008 г., зареєстровано 1 094 124 пацієнта з СД, що становить 2,4% від загальної кількості населення. Екстраполюючи ці дані на світові (по різних джерелам від 4 до 6%), можна зробити висновок про гіподіагностику СД в Україні. В останніх рекомендаціях Міжнародної діабетическої федерації (IDF, 2005), Американської діабетическої асоціації (ADA, 2011), Американської асоціації клінічних ендокринологів (AAACE, 2009), Міжнародного товариства по дитячому і підлітковому діабету (ISPAD, 2009), з урахуванням результатів завершених міжнародних досліджень (ADVANCE, ACCORD, VADT, UKPDS і др.), суттєва роль відводиться якості і правильному використанню лабораторних методів в діагностиці і моніторингу СД.**

Згідно критеріям ВОЗ, к основним методам виявлення і контролю терапії СД відносять визначення концентрації глюкози в плазмі крові (натощак, в процесі проведення перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ) або в випадковій пробі), а також оцінку рівня глікозилюваного гемоглобіна. Не тільки правильне виконання вказаних досліджень, але і грамотна інтерпретація результатів є важливими умовами своєчасної постановки діагнозу СД, адекватної оцінки статусу пацієнта в процесі лікування і корекції терапії.

Вимірювання концентрації глюкози в плазмі крові – базовий аналіз, що дозволяє виявити гіперглікемію. Велике різноманітність пропонує методів для визначення глюкози і способів їх реалізації може вносити певну плутанину в інтерпретацію результату. Глюкозу можна визначати в цільній венозній або капілярній крові, плазмі або сироватці, отриманій з венозної або капілярної крові. Проблема заключається в тому, що в різних зразках біоматеріалу концентрація глюкози буде неоднаковою. Як відомо, глюкоза швидко проникає через мембрану еритроцитів шляхом пасивного транспорту, тому розподіляється в водній фазі еритроцитів і плазми крові рівномірно, досягаючи рівноваги по молярній концентрації (кількість глюкози в 1 кг води). Концентрація води в плазмі становить приблизно 0,93 кг/л, інші 0,07 кг/л представлені в основному ліпопротеїнами і крупномолекулярними білками, (очевидно, що стани вираженої гіпо- або гіперпротеїнемії і гіперліпидемії будуть змінювати це співвідношення). Концентрація води в еритроцитах становить приблизно 0,71 кг/л. Виходячи з цих значень, концентрація води в цільній крові при гематокриті 0,43 буде рівна  $0,43 \times 0,71 + (1 - 0,43) \times 0,93 = 0,84$  кг/л, т.е. на 11% нижче, ніж в плазмі. Аналогічне співвідношення концентрацій характерно для глюкози. Очевидно, що гематокрит впливає на співвідношення глюкози в плазмі і цільній крові. Її зниження супроводжується збільшенням глюкози в цільній крові (відносно плазменної) і навпаки. Нерідко ситуації, коли лікар-клініцист не знає, чи містить лабораторний звіт дані про глюкозу в цільній крові або плазмі. Це побудило робочу групу Міжнародної федерації по клінічній хімії (International Federation of Clinical Chemistry – IFCC) з метою незалежності від вимірювального приладу, методу або виду зразка рекомендувати приводити результати вимірювання в формі концентрації глюкози в плазмі крові (ммоль/л). Регламентуючий документ (2005 г.) рекомендує для перерахування коефіцієнт 1,11, що не утворює преаналітичну помилку, а також

вплив гематокриту. Крім того, слід врахувати, що цільна венозна кров містить менше глюкози, ніж капілярна кров, внаслідок підвищеної утилізації глюкози в тканинах. Це різниця незначительна при взятті крові натощак (різниця близько 0,1 ммоль/л), але помітно збільшується після прийому їжі (різниця близько 15%) і при проведенні глюкозотолерантного тесту (різниця 20-25%). В зв'язі з вищепереліченими причинами в діагностичних цілях стандартним методом повинно бути визначення глюкози в плазмі венозної крові. Важливим умовою отримання достовірних результатів при цьому є неухильне дотримання вимог до збору пробірки без стабілізатора, глюкоза швидко втрачається еритроцитами в процесі гліколізу. Тому, якщо немає можливості в течение 30-45 хв відокремити плазму від еритроцитів, необхідно використовувати пробірки з інгібіторами гліколізу (наприклад, фторидом натрію).

Достатньо популярним в останні роки стало використання глюкометрів. Однак електрохімічні і фотометричні глюкометри мають певні переваги перед більш високим коефіцієнтом варіацій по порівнянню з методами аналітичної хімії. Вимоги к точності глюкометрів, установлені Міжнародним стандартом ISO 15197:2003, не дозволяють використовувати їх в цілях діагностики. На основі таких вимірювань можна лише підозрювати наявність СД, але остаточний діагноз необхідно ставити на основі лабораторних методів дослідження глюкози. Любопитні результати отримали автори дослідження відповідності аналітичної точності 27 глюкометрів від 18 виробників заявленню характеристик (System Accuracy Evaluation of 27 Blood Glucose Monitoring Systems According to DIN EN ISO 15197, G. Freckmann et al., 2010). Як відомо, всі глюкометри, сертифіковані в відповідності до стандарту ISO 15197:2003, мають маркування CE (Conformité Européenne). Авторів порівнювали результати вимірювання, отримані з використанням цих глюкометрів, з результатами двох референсних методів – гексокіназного і глюкооксидазного. Для дослідження були відібрані зразки крові з різними концентраціями, відповідними гіпо-, нормо- і гіперглікемії. Більше 40% аналізованих приладів не підтвердили регламентовану стандартною точність вимірювання.

**Пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ)** проводиться в випадку сумнівних значень глікемії для уточнення діагнозу. Правила виконання ПГТТ добре відомі. Тест слід проводити вранці на голодний живіт не менше ніж 3-денного обмеження вживання їжі (більше 150 г углеводов в день) і звичайної фізичної

активності. Дослідженню повинно передувати нічне голодування в течение 8-14 ч (можливо пити воду). Останній вечірній прийом їжі повинен містити 30-50 г углеводов. Після збору крові натощак пацієнт повинен не більш ніж за 5 хв випити 75 г безводної глюкози або 82,5 г моногідрата глюкози, розчинених в 250-300 мл води. Для дітей навантаження становить 1,75 г безводної глюкози на 1 кг маси тіла, але не більш ніж 75 г. В процесі проведення тесту не дозволяється курити. Через 2 ч виконується повторний збір крові. Основною причиною отримання недостовірних результатів є дослідження капілярної крові (особливо з використанням глюкометра). Ще одна причина зв'язана з тим, що в аптеках часто зустрічається саме моногідрат глюкози, а не глюкоза, по помилці при проведенні ПГТТ його дають в кількості 75 г. На показателі ПГТТ впливають також такі інтеркурентні захворювання, як печінкова недостатність, ендокринні порушення недиабетическої етіології, цирроз печінки, стрес, інфаркт міокарда, тяжкий сепсис. У осіб віком більш ніж 50 років показателі глікемії збільшуються на 0,55 ммоль/л кожні наступні 10 років. Прийом багатьох лікарських препаратів (калійвиводящих діуретиків, кортикостероїдів, фенітоїна, пероральних контрацептивів, психотропних засобів, адренорепродукторного гормону, адреналіну, анапірину, анальгетиків і др.) також може викривити результати тесту.

По порівнянню з проведенням ПГТТ визначення глікозилюваного гемоглобіна (HbA1c) має ряд переваг: а) не потрібно його здійснювати натощак, тому скринінг можна проводити в будь-який час; б) краща стабільність аналіту в процесі зберігання і транспортування по порівнянню з глюкозою; в) менша варіабельність значень в різні дні, т.к. не залежить від харчових або емоційних факторів, прийому лікарських препаратів, стресу. Недоліками цього дослідження є: а) більш висока ціна аналізу; б) менша доступність визначення в деяких регіонах; в) генетички опосередкована неповна кореляція між рівнем HbA1c і середнім рівнем глюкози у окремих осіб; г) ложні значення HbA1c у осіб з анемією і гемоглобінопатіями.

HbA1c – продукт спонтанного неферментативного приєднання углеводов до продуктів к  $\alpha$ - і  $\beta$ -ланцюгам глобіну. Фрації гемоглобіна різні, вони відрізняються місцем приєднання і видом углеводов. HbA1c – гемоглобін, в якому молекула глюкози конденсується з аміногрупою валіну в N-термінальному кінці  $\beta$ -ланцюга глобіну, частка HbA1c становить 70-80% від всіх форм глікогемоглобінів. В зв'язі з тим що

глікозилювання невідворотно і зберігається в течение всього періоду існування молекули, HbA1c відображає гіперглікемію, існуючу в течение життя еритроцита (до 120 днів). Еритроцити, що циркулюють в крові, мають різний вік, тому для усередненої характеристики рівня глюкози орієнтуються на період їх життя – 60 днів. Таким чином, рівень HbA1c визначає, який був рівень глюкози в попередні 4-8 тижнів, і є показателем компенсації метаболічного обміну в течение цього періоду. Нормалізація рівня HbA1c в крові відбувається на 4-6 тижнів після досягнення еуглікемії. До 2010 г. ADA не рекомендувала використовувати цей тест для діагностики СД в зв'язі з відсутністю стандартизованого методу, і тест застосовувався тільки для контролю лікування таких хворих. В 2011 г. ВОЗ дозволила використання HbA1c для діагностики даного захворювання. В якості діагностического критерію СД був вибраний рівень HbA1c  $\geq 6,5\%$ . Дослідження повинно виконуватися з використанням методу визначення HbA1c, сертифікованого в відповідності з National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) або IFCC і стандартизованого в відповідності з референсними значеннями, прийнятими в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Більшість виробників обладнання і тест-наборів для визначення HbA1c мають сьогодні сертифікат NGSP, а в якості референсних значень використовують дані, рекомендовані DCCT. Разом з тим ряд виробників орієнтуються тільки на вимоги IFCC. Значення NGSP відрізняються від значень IFCC. В той же час між ними існує тісна кореляційна зв'язь, що дозволило вивести формулу перерахування:  $NGSP = (0,915 \times IFCC) + 2,15$ .

Незважаючи на високу діагностическу цінність HbA1c, існують певні ситуації, не зв'язані з СД, при яких рівень HbA1c може бути підвищений. Це гіперглікемія, обумовлена іншими ендокринними патологіями (акромегалією, феохромоцитомою, гіпертиреозом, болізню Кушинга), залізодефіцит (природний HbA1c зростає за рахунок збільшення швидкості глікозилювання), стан після спленектомії (збільшено термін життя еритроцитів), уремія, алкоголізм, носительство аномальних гемоглобінів HbF, HbE, HbD, HbJ Capetown, Hb Raleigh. Навпаки, навіть при явних клініческих ознаках СД HbA1c може бути нормальним або навіть зниженим. Можливо знижені результати зустрічаються в станих, зв'язаних, як правило, з зменшенням тривалості життя еритроцитів або їх масивної втратою. Це деякі гемолітичні анемії: вроджені (мікросфероцитоз, еліптоцитоз) або набуті (лекарственно індукційні), мегалобластна анемія, гостра або хроніческа кровопотеря, гемотранфузія, ряд гемоглобінопатій (HbS, HbC, HbJ, HbG, Hb Ramadan).

Таким чином, існуючі в настоящее время техніческі і методическі можливості лабораторної медицини дозволяють взяти орієнтир на ранню (доклініческу) діагностику СД. Використовуючи стандартизовані методи, на яких базуються міжнародні діагностическі критерії при скринінгу і оцінці статусу пацієнта з СД, вітчизняне здоров'ю населення зможе забезпечити своєчасну і якісну допомогу таким хворим і запобігти розвитку грізних ускладнень даного захворювання.

Підготувала **Александра Яковец**

