

# **"ПАМЯТЬ О САХАРЕ В КРОВИ": ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН**

Новые возможности для диагностики,  
терапии и оценки рисков

ПУЩИНО  
2006

**"Память о сахаре в крови": гликозилированный гемоглобин.**  
Новые возможности для диагностики, терапии и оценки рисков.  
Пушино: ОНТИ ПНЦ РАН, 2006. 42 с.

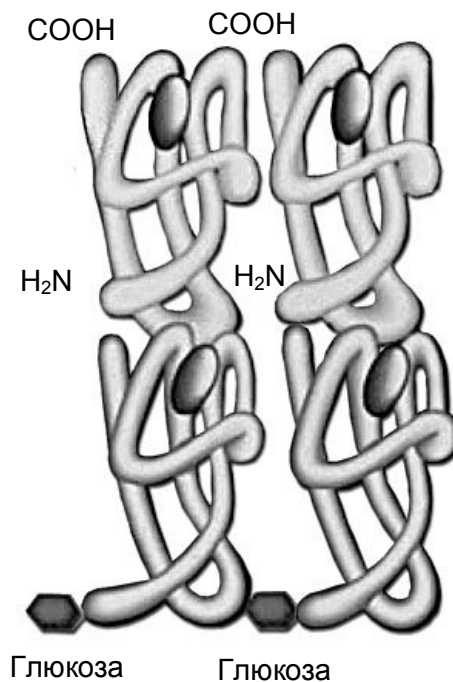
Обзор отечественной и иностранной научной литературы, посвященный применению измерения концентраций гликозилированного гемоглобина в цельной крови (венозной и капиллярной) для диагностики сахарного диабета и адекватного мониторинга уровня его компенсации. Подчеркивается, что измерение только текущих концентраций глюкозы в крови недостаточно для выработки правильной стратегии терапии диабета. Особое внимание уделено применению измерений уровней гликозилированного гемоглобина для оценки риска макро- и микрососудистых осложнений диабета. Обзор предназначен для специалистов в области клинической лабораторной диагностики, для широкого круга медицинских работников и для всех интересующихся проблемами лечения сахарного диабета и его осложнений.

Автор-составитель  
канд. биол. наук *В.В.Вельков.*

© ЗАО ДИАКОН, 2006 г.

### Что такое гликозилированный гемоглобин?

Белки, в том числе и гемоглобин, если их долго выдерживать в растворе, содержащем глюкозу, связываются с ней и, что принципиально, такое связывание происходит самопроизвольно – не ферментатически. Гликозилированный (или гликированный) гемоглобин (далее – HbA1c) образуется в результате такой медленной, неферментативной (неферментатической) реакции между гемоглобином А, содержащемся в эритроцитах, и глюкозой сыворотки крови.



*Рис. 1. Схема строения гликозилированного гемоглобина*

Скорость гликозилирования гемоглобина (а следовательно, его концентрация) определяется средним уровнем глюкозы, который существует на протяжении жизни эритроцита. Эритроциты, циркулирующие в крови, имеют разный возраст, поэтому для усредненной характеристики уровня связанной с ними глюкозы ориентируются на полупериод жизни эритроцитов – 60 суток. Есть, по крайней мере, три варианта гликозилированных гемоглобинов: HbA1a, HbA1b, HbA1c, но только вариант HbA1c

количественно преобладает и дает более тесную корреляцию со степенью выраженности сахарного диабета.

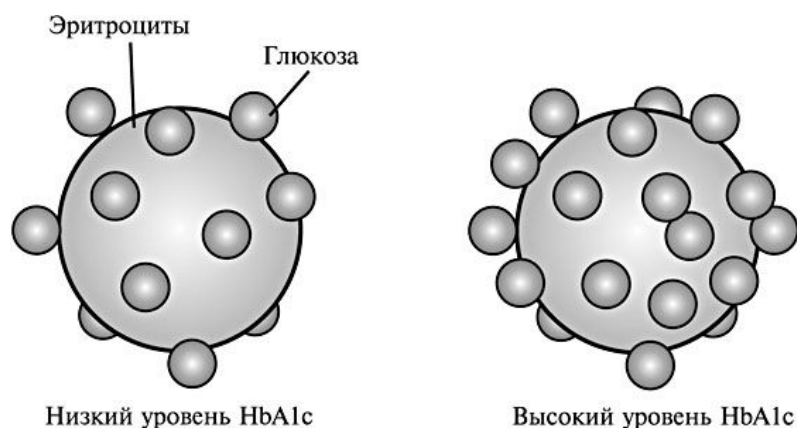


Рис. 2. Гликозилированный гемоглобин, связанный с эритроцитами

Повышение концентрации глюкозы в крови значительно увеличивает ее поступление в клетки за счет инсулиннезависимых механизмов. В результате глюкоза поступает в ткани в избытке и при этом неферментативно гликозилируются следующие белки: 1) гемоглобин; 2) белки мембран эритроцитов; 3) альбумин; 4) трансферрин; 5) аполиipoproteины; 6) коллаген; 7) белки эндотелия; 8) белки хрусталика; 9) некоторые ферменты (алкогольдегидрогеназа) и ряд других белков. Гликозилирование – медленная реакция; в тканях здоровых людей обнаруживаются лишь небольшие количества гликозилированных белков, но у больных диабетом именно высокий уровень гликозилирования белков приводит к серьезным осложнениям. Степень гликозилирования разных белков неодинакова и в каждом случае зависит не столько от степени повышения концентрации глюкозы, сколько от времени жизни конкретного белка, т.е. от скорости его обновления. В медленно обменивающихся ("долгоживущих") белках накапливается больше модифицированных аминокрупп, в короткоживущих – меньше. Естественно, что при присоединении глюкозы функции белка могут нарушаться из-за изменения заряда белковой молекулы, из-за нарушения ее конформации или из-за блокирования активного центра. Это и приводит к многочисленным осложнениям диабета. От того, какие именно белки и в какой степени гликозилированы и зависит, какие именно осложнения возникнут и насколько тяжелыми они будут. Кажется весьма перспективным, при гипергликемиях следовало бы измерять концентрации большого набора конкретных гликозилированных белков и, тем самым, оценивать степень риска возникновения и скорости развития соответствующих осложнений диабета. Однако такой специфический подход, пригодный для рутинной оценки индивидуальных рисков различных осложнений диабета, – дело будущего. В данный момент для обобщенных оценок таких рисков применяется измерение обобщенного показателя гипергликемии – концентрации HbA1c, но подробнее об этом – позже.

### **ПОЧЕМУ ИЗМЕРЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ НЕДОСТАТОЧНО ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТА И МОНИТОРИНГА ЕГО ТЕРАПИИ?**

Наглядный ответ на этот вопрос представлен на рис. 3. Какой вывод о реальной компенсации диабета можно сделать, если измерение концентрации глюкозы в крови состоялось, например, в момент ее максимума? Или в момент ее минимума? Действительно, измерение глюкозы в крови оценивает текущий (сиюминутный) уровень глюкозы, который может зависеть: 1) от приема (или неприятия) пищи; 2) от ее состава,

3) от физических нагрузок и их интенсивности, 4) от эмоционального состояния пациента, 5) от времени суток и даже 6) от погодных условий. Очевидна высокая вероятность того, что определение текущего уровня глюкозы в крови не будет отражать действительную степень компенсации сахарного диабета, а это может привести либо к передозировке лечебных препаратов, либо к неоправданному уменьшению их количества. Ценность определения гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в том, что он характеризует, как уже говорилось, средний уровень глюкозы в крови на протяжении длительного промежутка времени, то есть действительную степень компенсации сахарного диабета на протяжении последних 1–2 месяцев.

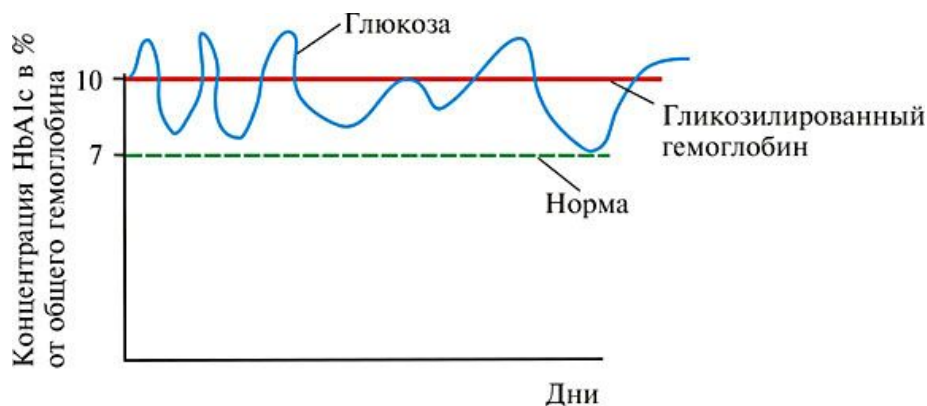


Рис. 3. Динамика концентрации глюкозы в крови на протяжении 9 недель. Концентрация глюкозы изменяется между 7 и 12 ммоль/л. Уровень HbA1c в течение всего периода постоянен – 10%.

Ранее для выявления сахарного диабета (далее – СД), как и для контроля степени его компенсации, рекомендовалось определение содержания глюкозы в крови натощак и перед каждым приемом пищи. Затем было установлено, что более четкая корреляция между уровнем глюкозы в крови, наличием сосудистых осложнений диабета и степенью их прогрессирования выявляется не показателями гликемии натощак, а степенью ее увеличения в период после приема пищи – постпрандиальная гипергликемия. Весьма существенно, что с ростом в мире заболеваемости диабетом показатели нормальных концентраций глюкозы постоянно снижались (см. табл. 1).

Т а б л и ц а 1

### Изменение критериев СД с 1993 по 2000 г.

Период	Глюкоза натощак	Постпрандиальная глюкоза	HbA1c
До 1993 г. До DCCT*	200 мг% 11,1 ммоль/л		9–10
После DCCT	140 мг% 7,8 ммоль/л	150% 8,4 ммоль/л	8
1997 г.	80–120 мг% 4,5–6,7 ммоль/л	90–130% 5–7,2 ммоль/л	<7
2000 г.	≤99 мг% ≤5,5 ммоль/л	≤109% ≤6,1 ммоль/л	<6

\*DCCT – крупный исследовательский проект – Diabetes Control and Complications Trial.

Полагается, что критерии диагностики СД и уровней его компенсации, соответствующие рекомендациям ВОЗ (2002 г.), необходимо и дальше "ужесточать". Это обусловлено исследованиями последних лет, которые показали, что частота, время

развития поздних сосудистых осложнений СД и скорость их прогрессирования имеют прямую корреляцию со степенью компенсации СД, о которой уверенно можно судить только на основании измерений уровней HbA1c.

Уровень HbA1c свидетельствует одновременно об уровне глюкозы натощак, о препрандиальном и постпрандиальном ее уровнях. В целом, **определение HbA1c дает усредненное, интегрированное представление об уровне гликемии при всех формах диабета.**

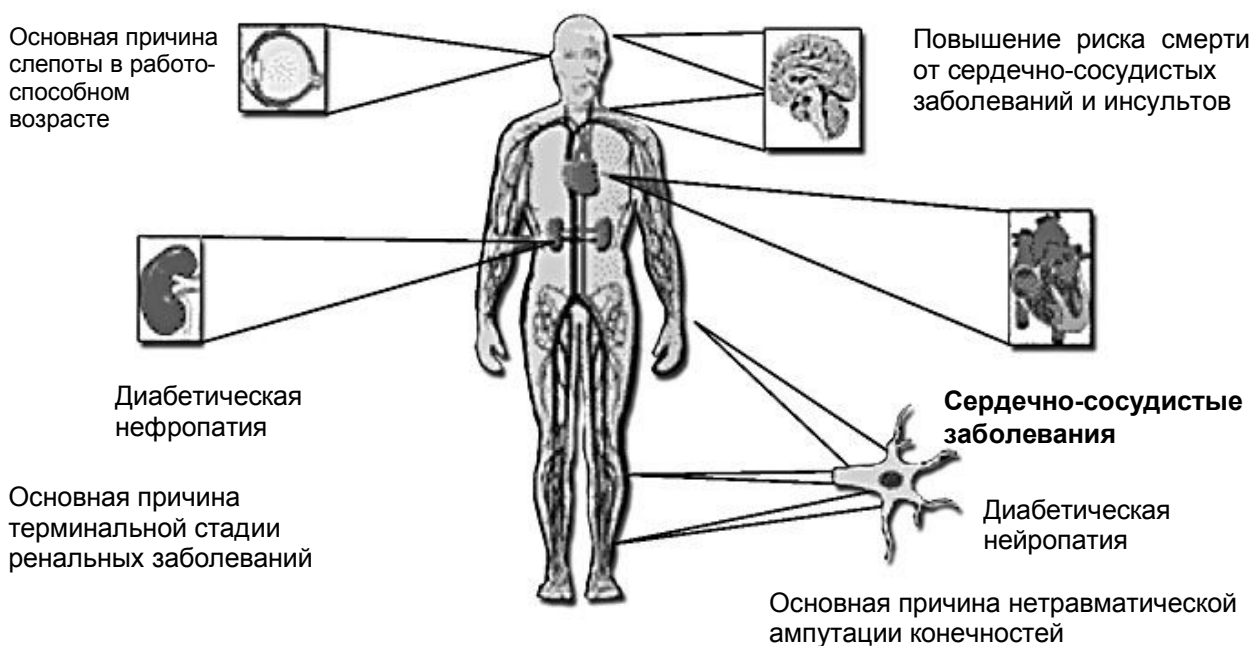
Но этим ценность измерения HbA1c отнюдь не исчерпывается. HbA1c – это не только диагностический показатель, но и весьма достоверный предиктор целого спектра осложнений, как микрососудистых, так и макрососудистых. И чем лучше скомпенсирован диабет, о чем уверенно свидетельствовать может только уровень HbA1c, тем меньше риск развития таких осложнений диабета, как поражение глаз – ретинопатия, поражение почек – нефропатия, поражение периферических нервов и сосудов, ведущее к гангрене. В целом, уровень HbA1c показывает: 1) какой была концентрация глюкозы в предшествующие 4–8 недель, 2) какой была степень компенсации углеводного обмена на протяжении этого периода, 3) каков на данный момент риск развития осложнений диабета.

Таким образом, стратегическая цель лечения СД – постоянное поддержание глюкозы в пределах нормы и тем самым предотвращение развития диабетических осложнений – может быть достигнута лишь при сочетанном определении как глюкозы в крови, так и концентрации HbA1c.

**Образно говоря, при терапии сахарного диабета "понижать" надо не глюкозу в крови, а гликозилированный гемоглобин!** Или, строго говоря, при лечении диабета ориентироваться следует не на уровни глюкозы натощак, а на уровни HbA1c.

## ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН – ПРЕДИКТОР ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Большинство пациентов с СД умирают от сердечно-сосудистых осложнений. Диабетики в 4 раза чаще страдают ишемической болезнью сердца, чем пациенты без диабета (того же возраста), и в 2–3 раза чаще подвержены инсультам. Через 9 лет после постановки диагноза СД второго типа (далее СД II) у каждого пятого пациента развиваются макрососудистые осложнения, а у каждого десятого – микрососудистые. Более половины больных СД умирают от сердечно-сосудистых заболеваний. Даже



сегодня СД все еще остается главной причиной слепоты и терминальных стадий почечных заболеваний. Нейропатии, вызванные диабетом, – основная причина нетравматических ампутаций конечностей (отметим, что гангрены развиваются не столько от нейропатии, сколько от сосудистых осложнений). В последние годы СД II становится главной причиной сердечно-сосудистых заболеваний. Широкомасштабные проспективные исследования четко показали: у лиц, страдающих диабетом второго типа, имеется четкая связь между уровнем гипергликемии и повышенными рисками как микрососудистых [1, 2], так и макрососудистых осложнений (рис. 4).

В популяции среди всех диабетических осложнений ретинопатии составляют 49%; нейропатии – 40%; нефропатии – 35%, сердечно-сосудистые заболевания – 43% (рис. 5).

Рис. 4. Основные типы рисков осложнений сахарных диабетов

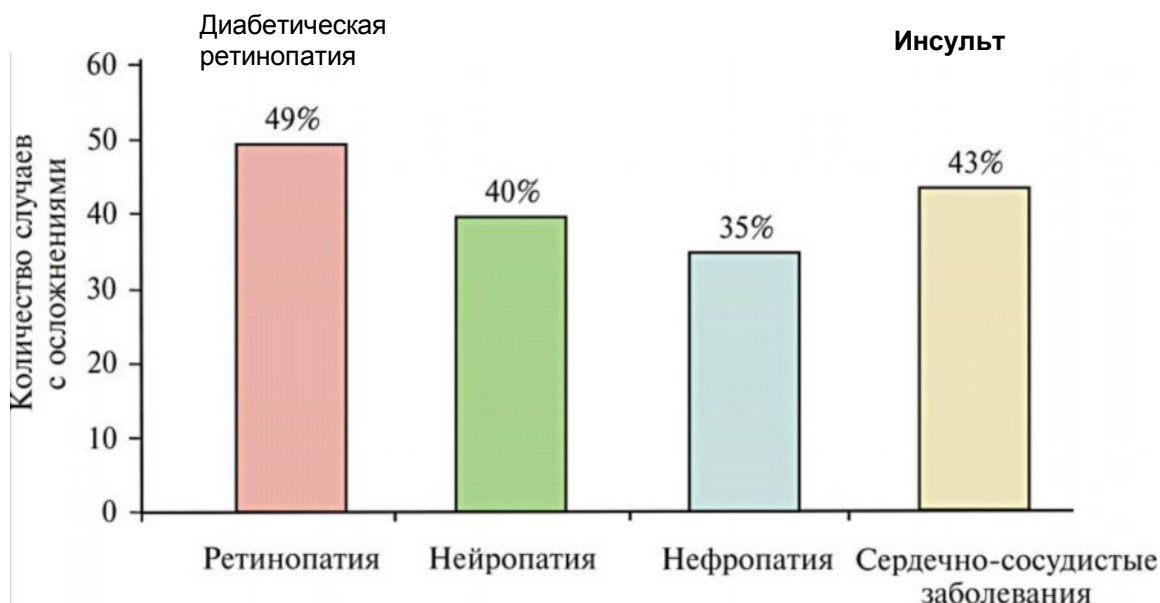


Рис. 5. Риски развития различных типов осложнений диабета

Но можно ли оценить риск диабетических осложнений не в популяции лиц, страдающих диабетом, а у конкретного пациента?

### **НbA1c – ПРЕДИКТОР ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ**

В одном из недавних широкомасштабных исследований было изучено 3 642 пациента, страдающих СД. Оказалось, что практически все осложнения диабета были связаны с гипергликемией. Снижение уровня НbA1c на 1% было связано с уменьшением этих рисков на 21%. В частности, при снижении НbA1c на 1% смертность от диабета снижалась на 15–27%, смертность от инфарктов – на 8–21% и смертность от микроваскулярных осложнений – на 34–41% [3, 4].

Показательно, что зависимость этих рисков от уровней НbA1c имела плавный характер, пороговых значений концентрации НbA1c по отношению к указанным рискам замечено не было. В частности, не обнаружено пороговых значений НbA1c после которых резко возрастают риски прогрессирующей ретинопатии, повышенной секреции альбумина в моче, резкого утяжеления нефропатии [5, 6, 7]. Нет и пороговых значений НbA1c, после которых резко повышается риск смерти от макроваскулярных заболеваний, ...Беда подступает постепенно [8]. Существенно, что связь между повышенными уровнями НbA1c и указанными рисками является достоверной и после поправки на такие традиционные

факторы риска, как возраст, пол, систолическое кровяное давление, концентрации липидов, курение и альбуминурия.

В целом, у мужчин и женщин в возрасте от 45 до 79 лет повышение уровня HbA1c на 1% связано с повышением риска общей смертности на 20–30%. **Причем эта закономерность не зависела от наличия диабета** [9].

Более того, показано (с учетом поправки на другие факторы риска), что HbA1c – это также предиктор общей смертности пациентов с недиабетическими заболеваниями почек. Очевидно, что измерение уровней HbA1c может быть важным для стратификации популяции, согласно риску общей смертности [10]. Такой вывод подтвердился и в недавнем исследовании 3710 японцев, выживших после атомной бомбардировки. Согласно уровням их HbA1c, эти лица были разделены на следующие группы: 1) нормальный уровень HbA1c – от 5 до <6,0% (1 143 человека); 2) слегка повышенный, но все еще нормальный уровень HbA1c – от 5,5 до 6,0% (1 341 человек), 3) умеренно высокий уровень HbA1c – от 6,0 до <6,5% (589 человек), 4) высокий уровень HbA1c – от 6,5% (259 человек), 5) страдающие диабетом второго типа (378 человек). В течение наблюдений умерло 754 человека. Повышенный риск общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний наблюдался в группе со слегка высоким уровнем HbA1c – от 6,0 до 6,5%. Повышенная смертность от злокачественных опухолей была обнаружена в группе с высоким уровнем HbA1c – от 6,5% и у лиц, страдающих диабетом второго типа.

**Сделан вывод, что при уровнях HbA1c от 6% и выше повышается риск смертности** [11]. Полагается, что измерение концентрации HbA1c для оценки риска общей смертности должно проводиться также и у лиц, не страдающих диабетом [11].

## НbA1c – ПРЕДИКТОР ФАТАЛЬНЫХ И НЕФАТАЛЬНЫХ ИНФАРКТОВ МИОКАРДА

Оказывается, что повышенные уровни HbA1c предсказывают сердечно-сосудистые риски у лиц, как страдающих диабетом, так и не имеющих его (рис. 6). Хотя, разумеется, у лиц, страдающих диабетом, эти риски значительно выше, чем у недиабетиков. Особо следует подчеркнуть, что повышение рисков инфарктов начинается уже с концентраций HbA1c, которые обычно считаются нормальными – 5,5%.

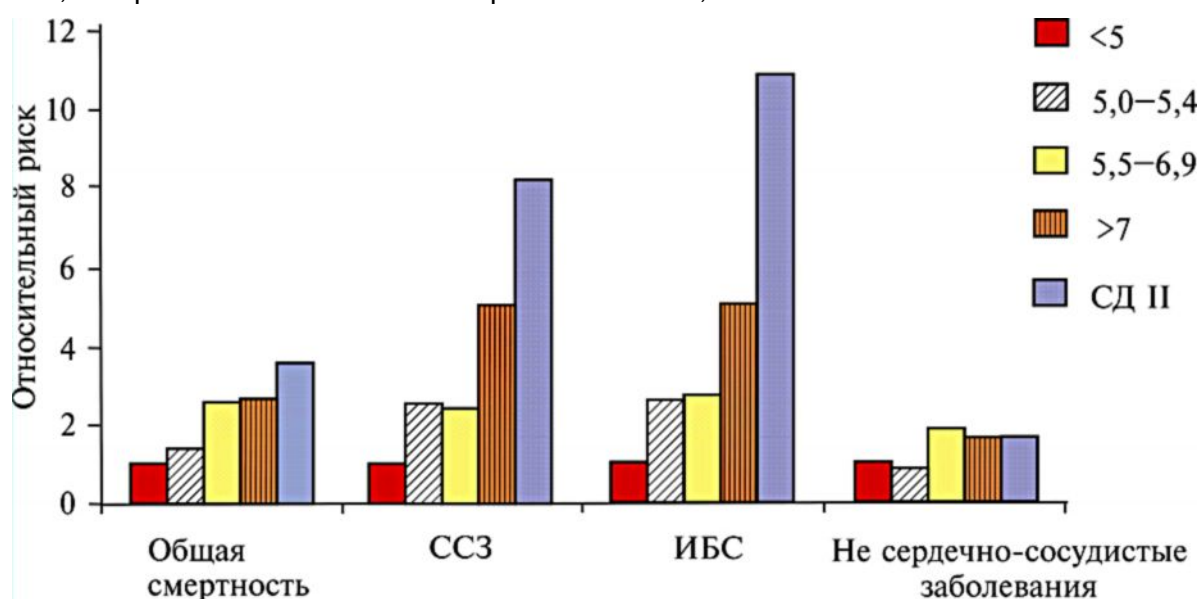


Рис. 6. Относительные риски смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от повышенных уровней HbA1c. (ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца)



Причина этого пока не ясна. Что же касается рисков микрососудистых осложнений, то при достижении значений HbA1c выше 9% они возрастают быстрее, чем сердечно-сосудистые риски (рис. 7).

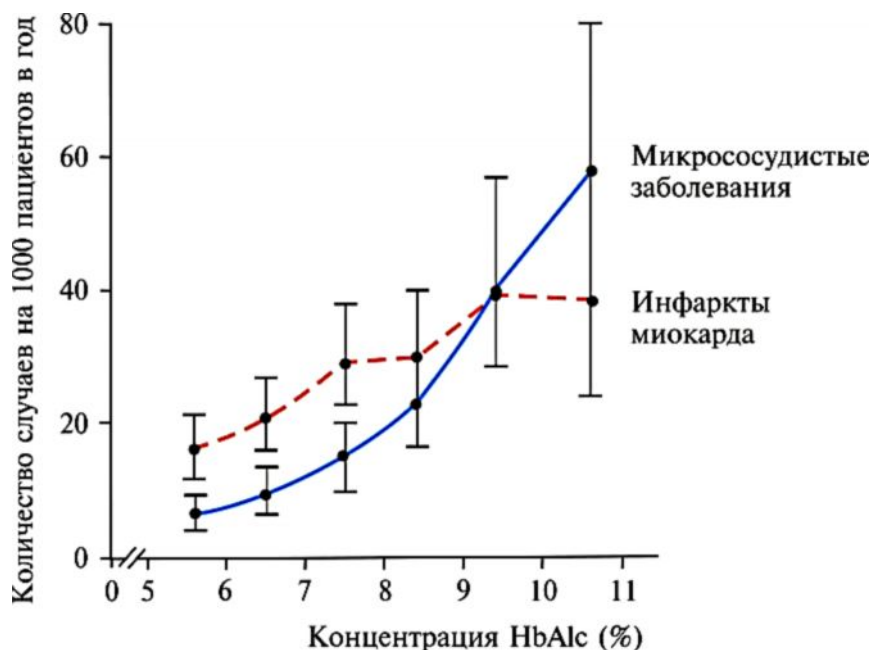


Рис. 7. Связь инфарктов миокарда и микрососудистых заболеваний с уровнями HbA1c

В общем, повышение уровня HbA1c на 1% связано с повышением риска фатальных и нефатальных инфарктов на 14% (рис. 8).

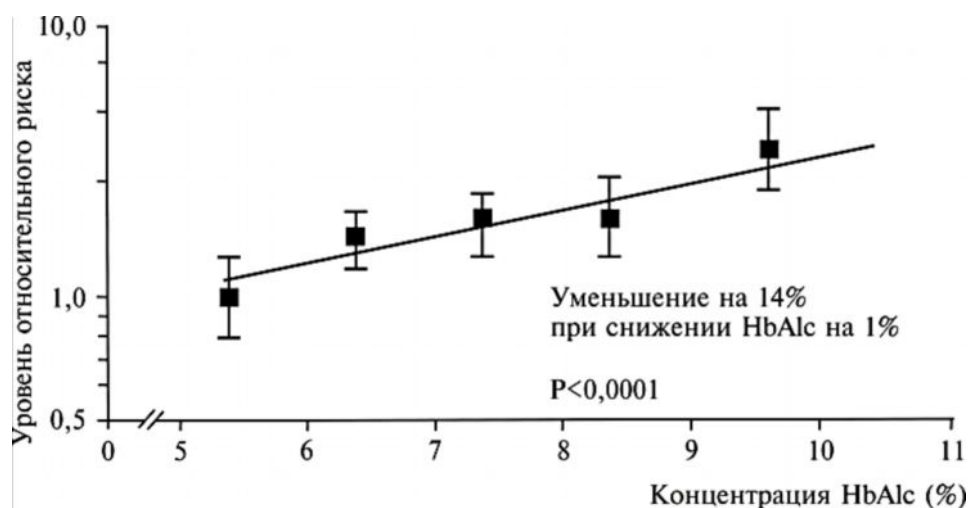


Рис. 8. Зависимость риска фатальных и нефатальных инфарктов миокарда от уровней HbA1c

В 2004 г. были обобщены результаты 10 различных исследований (мета-анализ), в которых представлены данные историй болезни около 7 500 лиц с СД II. Было выявлено, что повышение HbA1c на 1% связано с повышением риска сердечных приступов или инсультов на 18%. Однако риск заболеваний периферических сосудов при повышении уровня HbA1c на 1% повышался на 28%. Аналогичные результаты были получены и при исследовании лиц с СД I типа, но эти данные оказались статистически недостоверны [12]. В целом, данные о связи между повышенными уровнями глюкозы в крови и сердечно-сосудистыми рисками находят все большее подтверждение. Существенно, что такая

связь наблюдается даже при тех уровнях глюкозы, которые ниже критических значений, при которых принято диагностировать диабет [12].

В недавнем исследовании (2004 г.) изучалась связь между уровнем HbA1c и частотой сердечно-сосудистых событий в течение 6 лет у 4 662 мужчин и 5 570 женщин (возраст 45–79 лет), как страдающих, так и не страдающих диабетом. За эти 6 лет зарегистрировано 806 сердечно-сосудистых событий и 521 летальный исход. У мужчин повышение уровня HbA1c на 1% связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий на 21% и риска общей смертности – на 22% и на 28% у женщин (после поправки на традиционные факторы сердечно-сосудистого риска). В отличие от уровня HbA1c наличие диабета не являлось достоверным предиктором сердечно-сосудистых событий или смерти. Даже после исключения из анализа больных с уровнем HbA1c не ниже 7% или лиц с уже имеющейся сердечно-сосудистой патологией увеличение уровня HbA1c на 1% сочеталось с повышением риска ишемической болезни сердца на 40%, сердечно-сосудистых событий – на 16%, риска общей смертности – на 26% [9].

Согласно устоявшимся представлениям об атеросклерозе, одна из ведущих причин его возникновения и развития – патологические изменения метаболизма холестерина, связанных с липопротеинами низкой и высокой плотности, и триглицеридов. Поэтому вопрос, есть ли связь между уровнями HbA1c и концентрациями холестерина, связанных с липидами низкой и высокой плотности, весьма закономерен.

Ответ, который был на него получен, впечатляет.

## **HbA1c И АТЕРОСКЛЕРОЗ**

Изучалось 2 060 лиц с диабетом. Определялась корреляция между уровнями HbA1c, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), толщиной интима / медиа сонной артерии и традиционными кардиорисками. Оказалось, изменения концентраций Х-ЛПНП и Х-ЛПВП и триглицеридов действительно тесно связаны с изменениями HbA1c. Обнаружена также связь между увеличением толщины интима / медиа и уровнями HbA1c. После поправки на традиционные факторы кардиорисков стало ясным, что **связь между изменениями концентраций HbA1c и указанными показателями рисков сердечно-сосудистых заболеваний имеет линейный характер**. Принципиально, что *кардиориски начинают возрастать даже при концентрациях HbA1c, меньших, чем 7%, а именно этот уровень HbA1c считается нормальным при терапии гликемий*. Однако для лиц, не страдающих диабетом, зависимость между уровнями HbA1c и кардиорисками оказалась более сложной. При уровнях HbA1c ниже 4,6% четкой корреляции между HbA1c и кардиорисками нет. Но уже при уровне 4,6% и выше наблюдается повышение кардиорисков даже после поправки на другие факторы риска ССЗ. Авторы делают парадоксальный вывод: **у лиц, не страдающих диабетом, так называемые "нормальные" уровни HbA1c (находящиеся между 4,6 и 6,0%) связаны с рисками сердечно-сосудистых заболеваний** [13, 14]. Означает ли это, что для лиц, не страдающих диабетом, "нормальные значения" концентрации HbA1c должны находиться ниже 4,6%? Ответа пока нет.

Таким образом, **HbA1c – это независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с диагностированным или недиагностированным диабетом. Следовательно, тест на HbA1c должен быть добавлен к тестам, оценивающим сердечно-сосудистые риски.**

Однако повышенные уровни HbA1c – это не только указание на повышенный риска ССЗ, но и показатель, позволяющий судить о количестве коронарных сосудов, пораженных стенозом. У больных СД II, страдающих сердечной болью, проводили ангиографию и одновременно определяли уровни HbA1c.

Оказалось, что при Hb A1c – 6,68% стенозы в сосудах не обнаруживались, при Hb A1c – 8,0% поражен один сосуд, при Hb A1c – 8,83% – два сосуда, а при Hb A1c – 10,40% стенозом были поражены 3–4 сосуда. Авторы делают вывод: "Чем выше уровень HbA1c – тем больше поврежденных коронарных сосудов" [15].

Действительно, атеросклероз – первая причина смертности от диабета второго типа, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у диабетиков в 2 – 4 раза выше, чем у недиабетиков [16]. Каким образом гипергликемия приводит к атеросклерозу? Одна из главных причин атеросклероза – повышенные уровни Х-ЛПНП. Тогда закономерно ожидать, что уровень Х-ЛПНП в плазме диабетиков будет выше, чем у недиабетиков. Увы, это не так. В реальности, концентрации Х-ЛПНП в плазме диабетиков такие же, как в норме. Тем не менее, терапия статинами, снижающими уровень холестерина, снижала у таких больных сердечно-сосудистые риски даже в тех случаях, когда уровни холестерина были нормальными и/или когда у таких пациентов не было предшествующих сердечно-сосудистых событий [17]. Можно ли попытаться объяснить этот парадокс? Как уже говорилось, незниматическому гликозилированию могут подвергаться любые белки. И аполипопротеин В – основной белок "атерогенного" Х-ЛПНП в том числе? Именно так [18]. Действительно, оказалось, что **Апо В у лиц, страдающих диабетом 2 типа, гликозилирован в большей степени, чем у недиабетиков**. Более того, частицы Х-ЛПНП, выделенные из плазмы диабетиков, оказались более чувствительны к окислению, что значительно повышало их атерогенный потенциал [19]. Уже давно было известно, что гликозилирование Х-ЛПНП значительно замедляет скорость катаболизма этих крайне атерогенных частиц [20].

Отметим, что при повышенной концентрации глюкозы гликозилируется большое количество и других белков, как свободно циркулирующих в крови, так и связанных с различными компонентами сосудистой системы. Такие гликозилированные белки могут приводить к широкому спектру различных патологий, и можно надеяться, что в будущем будут разработаны методы определения конкретных гликозилированных белков и будет установлена их связь с различными типами патологий. Гликозилированные гемоглобин и Х-ЛПНП – это только "верхушка айсберга", образованного избыточными концентрациями глюкозы в крови.

В общем, у диабетиков Апо В-100 гликозилирован в два раза интенсивнее, чем у недиабетиков, и, таким образом, гипергликемия связана с повышенным гликозилированием Х-ЛПНП и повышенной интенсивностью его окисления, что делает Х-ЛПНП более атерогенным [21, 22]. Однако повышенные уровни HbA1c связаны не только с повышением атерогенности Х-ЛПНП. Показано, что повышение HbA1c и продолжительность диабета положительно связаны с повышенными триглицеридами, что согласуется с тем, что больные с нарушенной регуляцией уровня глюкозы имеют также и высокий уровень триглицеридов – феномен, который часто связан с инсулин-резистентностью [23].

Итак, повышенные концентрации HbA1c – это также указание: 1) на высокую вероятность того, что у пациента высокий уровень гликозилированного Х-ЛПНП, подверженного интенсивному окислению и поэтому более атерогенного, и 2) на высокие уровни триглицеридов.

## **ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН – ПРЕДИКТОР ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ**

То, что у лиц, страдающих диабетом, повышен риск ишемических инсультов – факт хорошо известный [24–28]. Действительно, недавно была убедительно показана связь между инсультами и уровнями HbA1c у лиц, страдающих СД II. Оказалось, что у лиц, у которых произошли фатальные инсульты, HbA1c был более высокий, чем у тех, кто пережил инсульт [29]. Является ли их причиной длительная гипергликемия? Есть ли связь между уровнями HbA1c и уровнями риска инсультов? Для ответа на эти вопросы концентрации HbA1c измеряли у 167 лиц, перенесших инсульт, у 680 лиц, не имевших инсульта и диабета, и у 1 635 лиц, страдавших диабетом, 89 из которых перенесли инсульт. Была обнаружена четкая взаимосвязь между повышенными уровнями HbA1c и повышенными рисками инсультов в последующие 8–10 лет. Авторы убеждены, что хронически повышенная гликемия может принимать участие в возникновении и развитии инсультов как у лиц, страдающих диабетом, так и у лиц, его не имеющих. Разумеется, у диабетиков риск инсультов гораздо выше, чем у тех, кто диабета не имеет. Наибольший

риск имеют лица, у которых HbA1c выше 6,8%, что в 4 раза превышает риск инсультов у лиц без диабета, у которых уровни HbA1c ниже 4,7%. Существенно, что данное повышение рисков инсультов сходно с повышением риска сердечно-сосудистых событий у лиц с повышенными концентрациями HbA1c. Особо отметим, что при повышении уровней HbA1c и соответствующими повышениями кардиорисков и рисков инсультов пограничных значений концентраций HbA1c, которые бы отделяли риски, связанные с диабетом, от рисков, с диабетом не связанных, обнаружено не было. По мнению авторов, взаимосвязь между повышенными кардиорисками и повышенным HbA1c обусловлена скорее гликемическим статусом, нежели диагностированным диабетом как таковым.

В целом, *риск ишемических инсультов возрастает с повышением концентрации HbA1c как у лиц, страдающих диабетом, так и у недиабетиков: у лиц, страдающих диабетом, риск инсультов в 4 раза выше, чем у недиабетиков. Следовательно повышенный уровень HbA1c – это независимый фактор риска инсульта как у лиц, страдающих диабетом, так и у недиабетиков* [30].

## **HbA1c – ПРЕДИКТОР ОСЛОЖНЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

Гликозилированный гемоглобин не просто метаболически нейтральный индикатор уровня гипергликемии. В результате гликозилирования гемоглобин превращается в причину весьма опасных патологий. Обладая повышенным сродством к кислороду, HbA1c вызывает снижение поступления кислорода в ткани. В итоге происходят: 1) гипоксия периферических тканей, 2) частичное шунтирование кровотока и 3) нарушение метаболизма в различных тканях. Но гликозилируется, как уже говорилось, не только гемоглобин.

**Гликированный альбумин** имеет нарушенную способность транспортировать билирубин, жирные кислоты, некоторые лекарственные препараты, в т.ч. и гипогликемические пероральные препараты. Также происходит накопление гликозилированного альбумина в базальных мембранах капилляров – причем степень накопления гликозилированного альбумина в базальных мембранах пропорциональна степени его гликозилирования и, следовательно, тяжести гипергликемии. Особое сродство имеет гликозилированный альбумин к капиллярам почечных клубочков.

**Гликозилирование коллагена** ведет в итоге, к гликозилированию базальных мембран, что снижает трансмембранный транспорт. Наиболее опасным является гликозилирование мембран клубочков почек. Гликозилированный коллаген приобретает способность связываться с гликозилированным и негликозилированным альбумином и с иммуноглобулином G, что вызывает избыточное образование иммунных комплексов. Присоединение альбумина повышает толщину базальных мембран, а иммуноглобулин образует повреждающий мембрану комплементарный комплекс. Более того, повышение уровня **гликозилированного коллагена** ведет к уменьшению его растворимости и эластичности, а также к снижению его чувствительности к протеолитическим ферментам. Это вызывает преждевременное старение и нарушение функции соответствующей ткани или органа, стимулирует образование контрактур, часто сопутствующих сахарному диабету.

В целом, при сахарном диабете гликозилированию подвергаются практически все белки и в результате:

- 1) гликозилированный гемоглобин приобретает повышенное сродство к кислороду, что ведет к гипоксии периферических тканей;
- 2) гликозилированные белки хрусталика ведут к нарушению светопропускания;
- 3) гликозилирование миелина ведет к нарушению проведения импульсов по нервным волокнам и к развитию нейропатии;
- 4) гликозилированные белки базальных мембран вызывают нарушения почечной фильтрации и, в итоге, нефропатию почечных клубочков;

5) гликозилированный коллаген повреждает строму органов и тканей, нарушает транскапиллярный обмен, ведет к нарушению гидратации соединительной ткани ("морщинистая кожа");

6) гликозилированные белки коронарных сосудов нарушают кровоснабжение миокарда;

7) гликозилированный альбумин ведет к нарушению транспортной функции, к патологии почечных клубочков;

8) гликозирование аполипопротеина В приводит к атеросклерозу, ишемической болезни сердца, инфарктам и инсультам.

Повышенные уровни HbA1c предсказывают, по крайней мере, 4 типа микрососудистых осложнений (рис. 9) [31].

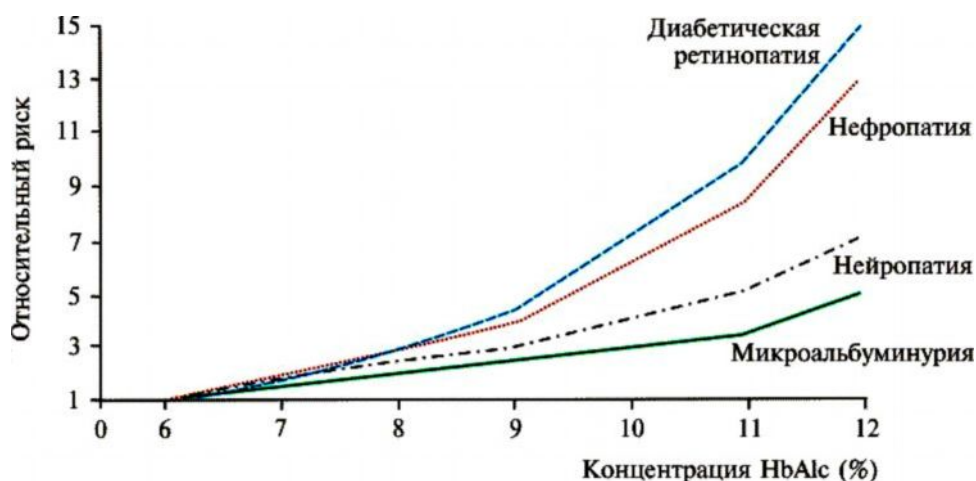


Рис. 9. Риск развития микрососудистых осложнений диабета и уровни HbA1c

Сравнительно недавно показано, в частности, что при СД II (изучено 3 834 лиц) повышение уровня HbA1c было весьма сильно связано с риском заболеваний периферической сосудистой системы и, что важно, независимо от таких факторов риска, как повышенное систолическое давление, пониженный уровень Х-ЛПВП, курение, предшествующие сердечно-сосудистые заболевания, дистальная нейропатия и ретинопатия. Повышение HbA1c на 1% было связано с повышением риска заболеваний периферической сосудистой системы на 28% [31]. А согласно данным трех независимых широкомасштабных исследований, снижение концентрации HbA1c на 1% приводило к значительному снижению риска ретинопатий, нефропатий, нейропатий и сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 2).

Таблица 2

**Снижение рисков микрососудистых и макрососудистых осложнений диабета при снижении концентрации HbA1c на 1%**

Исследование	Ретинопатии, %	Нефропатии, %	Нейропатии, %	ССЗ, %
DCCT	27–38	22–28	29–35	40
Ohkubo	28	50	↑NCV	25
UKPDS	19	26	18	14

Особо подчеркнем, что диабетическая нефропатия – одна из основных причин развития хронической почечной недостаточности и, как следствия, смертности больных. Микроальбуминурия – маркер ранней диагностики микроангиопатии при диабетической нефропатии. Исследование на микроальбуминурию позволяет выявлять обратимые патологические процессы в почечной паренхиме еще до развития клинических

проявлений диабетической нефропатии. Диагностика диабетической нефропатии базируется, в первую очередь, на выявлении микроколичеств альбумина ("микроальбумина"), обнаружение которого зависит как от длительности заболевания, так и от типа СД. У больных диабетом уровень микроальбумина может превышать норму в 10–100 раз. У лиц, страдающих СД I, обнаружить доклиническую стадию нефропатии можно, проводя мониторинг артериального давления и определяя экскрецию микроальбумина. Обычно уже на ранней стадии нефропатии при наличии только микроальбуминурии выявляется умеренное, но прогрессивно увеличивающееся артериальное давление. У больных СД I определение микроальбуминурии проводят ежегодно. У больных, страдающих СД II, определение микроальбуминурии проводят 1 раз в 3 месяца с момента диагностики заболевания. При появлении протеинурии мониторинг прогрессирования диабетической нефропатии включает определение скорости клубочковой фильтрации (проба Реберга) 1 раз в 5–6 месяцев, уровней креатинина и мочевины в сыворотке крови, экскреции белка с мочой, а также артериального давления. Весьма значимо, что "микроальбумин" отражает также риск развития сердечно-сосудистых осложнений при диабетах I и II типов [33].

### **НbA1c – ПРЕДИКТОР ПАТОЛОГИЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

Полная компенсация диабета имеет ключевое значение при решении вопроса о сохранении беременности. Важнейший показатель адекватной компенсации сахарного диабета – уровень НbA1c в крови беременных. Для нормального развития плода необходимо, чтобы этот показатель был менее 6,4%. Во многих исследованиях показано, что высокий уровень НbA1c в крови женщин в первом триместре беременности (когда происходит закладка внутренних органов плода) коррелирует с более высокой частотой врожденных дефектов развития у новорожденных (табл.3) и с более высокой частотой самопроизвольных аборт (рис. 10) [29].

Действительно, еще в 1989 г. было сообщено о том, что в течение первого триместра беременности при уровнях НbA1c выше 12,7% риск спонтанных аборт и возникновения врожденных патологий плода достигает 39% [33]. При уровнях НbA1c выше 8% риск серьезных врожденных патологий плода возрастает до 4,4%, что в два раза превышает среднее значение этого риска в целом по популяции [34]. Но, как затем оказалось, при более широкомасштабном исследовании беременных женщин с СД I, к повышенному риску врожденных патологий плода (в два раза превышающему средний показатель по популяции) приводят концентрации НbA1c (первый триместр), которые обычно считаются "отличными" или "хорошими" – от 6,3 до 7%. При уровне НbA1c, равном 12,9%, риск врожденных патологий плода был в два раза выше, чем при НbA1c, равном 7% [35].

Т а б л и ц а 3

#### **Зависимость частоты возникновения врожденных пороков развития новорожденных от уровня НbA1c в крови женщин с СД в первом триместре беременности**

Уровень НbA1c в крови женщин, больных СД, в первом триместре беременности, %	Количество новорожденных с врожденными пороками развития, %
<6,9	0–1
7–8,5	4–5
8,6–9,9	10–15
10–14	20
>14	40

В связи с этим возникает вопрос, какой уровень HbA1c является нормальным для беременных женщин. Ответ был получен в 2005 г., когда было показано, что у здоровых беременных женщин уровень HbA1c составляет 4,3–4,7%. Из этого следует весьма важная рекомендация: **целью контроля гликемии у беременных женщин, страдающих СД I, должны быть концентрации HbA1c ниже 5% в первом триместре беременности и ниже 6% во втором триместре** [36].

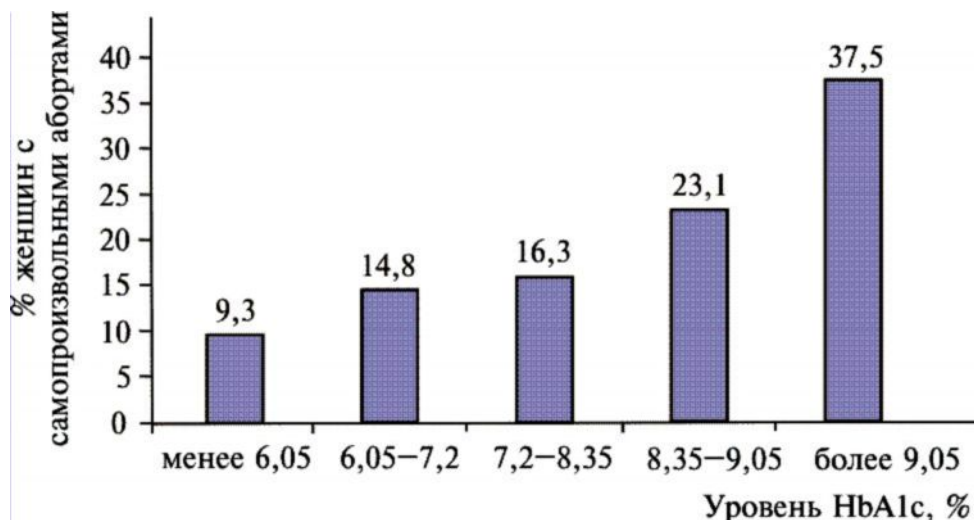


Рис. 10. Зависимость частоты самопроизвольных абортов в первом триместре беременности у женщин, больных СД, от уровня в крови HbA1c

В целом, определение HbA1c **незаменимо** для женщин, больных диабетом, как при планировании беременности, так и во время ее протекания. Установлено, что повышенный уровень HbA1c на протяжении 6 месяцев до зачатия и в течение I триместра беременности коррелирует с ее неблагоприятным исходом. Жесткий контроль за уровнем гликемии позволяет снизить частоту пороков развития плода с 30–40% до 2%.

## HbA1c – ПРЕДИКТОР КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Становится все более очевидным, что нарушения метаболизма глюкозы связаны с риском возникновения рака прямой кишки [37]. В течение 6 лет у 9 605 мужчин и женщин, страдавших диабетом, измеряли концентрации HbA1c. Обнаружилось, что повышение уровней HbA1c связано с постепенным повышением риска рака прямой кишки. Наименьший риск наблюдался при концентрации HbA1c ниже 5%, и затем показатели риска возрастали с ростом уровня HbA1c. Доказано, что диабеты повышают риск рака прямой кишки в три раза и что уровень HbA1c – количественный показатель этого риска [38].

\*\*\*

Итак, из всего сказанного следует, что снижение уровней HbA1c крайне важно не только для диагностики и правильной и объективно обоснованной терапии диабетов, но и для снижения риска их осложнений.

В целом, **измерение гликозилированного гемоглобина необходимо для:**

- **правильной диагностики диабетов,**
- **достоверно обоснованной терапии гипергликемии и мониторинга сахарного диабета;**

а также для оценки рисков:

- общей смертности;
- фатальных и нефатальных инфарктов миокарда;
- ишемических инсультов;
- диабетической ретинопатии;
- нефропатии;
- микроальбуминурии (строго говоря, микроальбуминурия – симптом нефропатии);
- нейропатии;
- врожденных патологий плода;
- колоректального рака.



## НbA1c – НОРМА И ПАТОЛОГИЯ

Норма НbA1c – 4–6,5% от уровня общего гемоглобина. При этом уровень НbA1c, зависящий от концентрации глюкозы, может не зависеть от концентрации гемоглобина в крови.

У больных СД уровень НbA1c может быть повышен в 2–3 раза. В соответствии с рекомендациями ВОЗ тест на НbA1c признан необходимым для контроля терапии сахарного диабета. **Больным сахарным диабетом рекомендуется проводить определение НbA1c не менее одного раза в квартал.**

Уровень НbA1c в эритроцитах, как говорилось, – это интегральный показатель состояния углеводного обмена за предшествующие 6–8 недель.

Для объективной оценки лечения целесообразно повторять измерение НbA1c через каждые 1,5–2 месяца. При контроле эффективности лечения СД рекомендуется поддерживать уровень НbA1c менее 7% и проводить коррекцию терапии при уровнях НbA1c более 8%.

### Взаимосвязь между концентрациями глюкозы и концентрациями НbA1c

	Концентрация НbA1c	Концентрация глюкозы в крови	
		мг/дл	моль/л
Необходимо лечение	14,0	380	21,1
	13,0	350	19,3
	12,0	315	17,4
	11,0	280	15,6
	10,0	250	13,7
	9,0	215	11,9
Отлично Хорошо	8,0	180	10,0
	7,0	150	8,2
	6,0	115	6,3
	5,0	80	4,7
	4,0	50	2,6

Как правило, нормализация уровня НbA1c в крови происходит на 4–6 неделе после достижения нормального уровня глюкозы. Клинические исследования с использованием сертифицированных методов показали, что повышение концентрации НbA1c на 1% связано с повышением среднего уровня глюкозы плазмы примерно на 2 ммоль/л.

### У КОГО И КАК ЧАСТО НАДО ИЗМЕРЯТЬ УРОВЕНЬ НbA1c?

#### Скрининг на сахарный диабет

Комитет экспертов ВОЗ рекомендует проводить обследование на диабет следующих категорий граждан:

- всех пациентов в возрасте старше 45 лет (при отрицательном результате обследования повторять каждые 3 года);
- пациентов более молодого возраста при наличии: ожирения; наследственной отягощенности по сахарному диабету; этнической/расовой принадлежности к группе

высокого риска; гестационного диабета в анамнезе; рождении ребенка весом более 4,5 кг; гипертонии; гиперлипидемии; выявленной ранее НТГ или высокой гликемии натощак.

Для скрининга сахарного диабета ВОЗ рекомендует определение как уровня глюкозы, так и показателей гликозилированного гемоглобина **HbA1c**.

**Важная информация.** Результаты таких определений, сделанные в разных лабораториях, могут различаться в зависимости от применяемого метода, поэтому определение HbA1c в динамике лучше проводить в одной лаборатории или тем же методом.

#### **Показания к назначению анализа**

1. Диагностика и скрининг сахарного диабета.
2. Долговременный мониторинг течения и контроля за эффективностью лечения больных сахарным диабетом.
3. Определение уровня компенсации сахарного диабета.
4. Дополнение к глюкозотолерантному тесту при диагностике преддиабета и вялотекущего диабета.
5. Обследование беременных женщин (скрытый диабет).

#### **Подготовка к исследованию**

Уровень HbA1c не зависит от времени суток, физических нагрузок, приема пищи, назначенных лекарств, эмоционального состояния пациента.

**Материал для исследования** – венозная кровь (1 мл), забираемая с антикоагулянтом (ЭДТА). Время суток не влияет на результат исследования.

Единицы измерения в лаборатории – % от общего количества гемоглобина.

**Референсные значения:** 4,5–6,5% от общего содержания гемоглобина.

#### **Диагностические значения повышенных уровней HbA1c**

1. Сахарный диабет и другие состояния с нарушенной толерантностью к глюкозе.
2. Определение уровня компенсации:
  - 5,5–8% – хорошо компенсированный сахарный диабет;
  - 8–10% – достаточно хорошо компенсированный сахарный диабет;
  - 10–12% – частично компенсированный сахарный диабет;
  - >12% – некомпенсированный сахарный диабет.
3. Дефицит железа.
4. Спленэктомия.

"Ложное повышение HbA1c" может быть обусловлено высокой концентрацией фетального гемоглобина HbF<sub>M</sub> (гемоглобина новорожденных). Норма фетального гемоглобина в крови взрослого – до 1%. Улучшение регулирования глюкозы, осуществляемое в течение последних 4 недель перед забором крови, не отражается на результате.

#### **Диагностические значения пониженных уровней HbA1c**

Гипогликемия, гемолитическая анемия, кровотечения, переливание крови.

Ложно пониженные значения HbA1c имеют место при уремии, острых и хронических геморрагиях, а также при состояниях, связанных с уменьшением жизни эритроцитов (например, при гемолитической анемии).

## Цитированная литература

1. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (part 1)//Diabetes Care. 1978; 1: 168–188.
2. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes //Diabetes Care. 1995. 18: 258–268.
3. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study//BMJ. 2000. Aug 12; 321(7258): 405–412.
4. Krolewski A.S., Laffel L.M., Krolewski M., Quinn M., Warram J.H. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus//N. Engl. J. Med. 1995. 332: 1251–1255.
5. DCCT Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the diabetes control and complications trial//Diabetes. 1996. 45: 1289–1298.
6. Orchard T., Forrest K., Ellis D., Becker D. Cumulative glycemic exposure and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus//Arch. Intern. Med. 1997. 157: 1851–1856.
7. Balkau B., Bertrais S., Ducimitre P., Eschwège E. Is there a glycemic threshold for mortality risk?//Diabetes Care. 1999. 22: 696–699.
8. Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y., Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years//Diabetes Care. 1999. 22: 233–240.
9. Khaw K.T., Wareham N., Bingham S., Luben R., Welch A., Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk//Ann. Intern. Med. 2004. 141(6): 413–420.
10. Menon V., Greene T., Pereira A.A., Wang X., Beck G.J., Kusek J.W., Collins A.J., Levey A.S., Samak M.J. Glycosylated Hemoglobin and Mortality in Patients with Nondiabetic Chronic Kidney Disease//J. Am. Soc. Nephrol. 2005. 16: 3411–3417.
11. Nakanishi S., Yamada M., Hattori N., Suzuki G. Relationship between HbA(1)c and mortality in a Japanese population//Diabetologia. 2005. 48(2): 230–234.
12. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G., Rami T., Brancati F.L., Powe N.R., Golden S.H. Meta-analysis: Glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus//Ann. Intern. Med. 2004. 141(6): 421–431.
13. Selvin E., Coresh J., Golden S.H., Boland L.L., Brancati F.L., Steffes M.W. Atherosclerosis risk in communities study. Glycemic control, atherosclerosis, and risk factors for cardiovascular disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study//Diabetes Care. 2005. 28(8): 1965–1973.
14. Selvin E., Coresh J., Golden S.H., Brancati F.L., Folsom A.R., Steffes M.W. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study//Arch. Intern. Med. 2005. 165(16): 1910–1916.
15. Ravipati G., Aronow W.S., Ahn C., Sujata K., Saulle L.N., Weiss M.B. Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus//Am. J. Cardiol. 2006. 97(7): 968–969.
16. Терещенко С.Н., Джагани Н.А., Голубев А.В. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет//Consilium medicum. 2005. 7. No 5.
17. Collins .R, Armitage J., Parish S., Sleight P., Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial//Lancet. 2003. 361: 2005–2016.
18. Lyons T.J., Jenkins A.J. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences //Curr. Opin. Lipidol. 1997. 8: 174–180.

19. Moro E., Alessandrini P., Zambon C., Pianetti S., Pais M., Cazzolato G., Bon G.B. Is glycation of low density lipoproteins in patients with type 2 diabetes mellitus a LDL pre-oxidative condition?//Diabet Med. 1999. 16: 663–669.
20. Witztum J.L., Mahoney E.M., Branks M.J., Fisher M., Elam R., Steinberg D. Nonenzymatic glycosylation of low-density lipoprotein alters its biologic activity//Diabetes. 1982. 31: 283–291.
21. Scheffer P.G., Teerlink T., Heine R.J. Clinical significance of the physicochemical properties of LDL in type 2 diabetes//Diabetologia. 2005. 48: 808.
22. Veiraiyah A. Hyperglycemia, lipoprotein glycation, and vascular disease//Angiology. 2005. 56(4): 431–438.
23. Ostgren C.J., Lindblad U., Ranstam J., Melander A., Rastam L. Glycaemic control, disease duration and beta-cell function in patients with Type 2 diabetes in a Swedish community. Skaraborg Hypertension and Diabetes Project//Diabet Med. 2002. 19: 125–129.
24. Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes//Stroke. 1996. 27: 63–68.
25. Kothari V., Stevens R.J., Adler A.I., Stratton I.M., Manley S.E., Neil H.A., Holman R.R. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine//Stroke. 2002. 33(7): 1776–1781.
26. Stevens R.J., Coleman R.L., Adler A.I., Stratton I.M., Matthews D.R., Holman R.R. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66//Diabetes Care. 2004. 27(1): 201–207.
27. Almdal T., Scharling H., Jensen J.S., Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13 000 men and women with 20 years of follow-up//Arch. Intern. Med. 2004. 164: 1422–1426.
28. Bravata D.M., Wells C.K., Kernan W.N., Concato J., Brass L.M., Gulanski B.I. Association between impaired insulin sensitivity and stroke//Neuroepidemiology. 2005. 25(2): 69–74.
29. Арбатская Н.Ю. Сахарный диабет 1 типа и беременность//Фарматека. 2002. № 5. С. 30–36.
30. Selvin E., Coresh J., Shahar E., Zhang L., Steffes M., Sharrett A.R. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study//Lancet Neurol. 2005. 4(12): 821–826.
31. Skyler J.S. Diabetic complications. The importance of glucose control//Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 1996. 25(2): 243–254.
32. Adler A.I., Stevens R.J., Neil A., Stratton I.M., Boulton A.J., Holman R.R. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes//Diabetes Care. 2002. 25(5): 894–899.
33. Bakker S.J., Gansevoort R.T., Stuveiling E.M., Gans R.O., de Zeeuw D. Micro-albuminuria and C-reactive protein: similar messengers of cardiovascular risk?//Curr. Hypertens. Rep. 2005. 7(5): 379–384.
34. Greene M.F., Hare J.W., Cloherty J.P., Benacerraf B.R., Soeldner J.S. Firsttrimester hemoglobin A1 and the risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy//Teratology. 1989. 39: 225–231.
35. The Diabetes and Pregnancy Group, France. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes//Diabetes Care. 2003. 26: 2990–2993.
36. Evers I.M., de Valk H.W., Visser G.H.A. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands//BMJ. 2004. 328: 915–918.
37. Radder J.K., van Roosmalen J. HbA1c in healthy, pregnant women//Neth. J. Med. 2005. 63(7): 256–259.
38. Hu F.B., Manson J.A., Liu S., Hunte D., Coldit G.A., Michel K.B., Speize F.E., Giovannucci E. Prospective Study of Adult Onset Diabetes Mellitus (Type 2) and Risk of Colorectal Cancer in Women//J. Natl Cancer. Inst. 1999. 91(6): 542–547.
39. Khaw K.T., Wareham N., Bingham S., Luben R., Welch A., Day N. Preliminary communication: glycated hemoglobin, diabetes, and incident colorectal cancer in men and women: a prospective analysis from the European prospective investigation into cancer-Norfolk study//Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2004. 13(6): 915–919.

## Рекомендуемая литература

Лабораторная диагностика/Под ред. В.В.Долгова, О.П. Шевченко. М.: Изд-во "Реафарм", 2005. 440 с.

*Петряйкина Е.Е., Рытикова Н.С.* Диагностика сахарного диабета 1 и 2 типов //Лечащий врач. 2005. 5.

*Дедов И.И., Шестакова М.В.* Сахарный диабет/Руководство для врачей. М.: Изд-во "Универсум Пабблишинг", 2003. 455 с.

*Бондарь Т.П., Козинец Г.И.* Лабораторно-клиническая диагностика сахарного диабета и его осложнений. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 88 с.

*Уильямз Г., Пикап Д.К.* Руководство по диабету. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 248 с.



Компания "ДИАКОН" предлагает жидкие стабильные реагенты для определения гликозилированного гемоглобина, глюкозы и микроальбумина от DiaSys, Германия

*Впервые в России*

## **oneHbA1c FS ГЛИКОГЕМОГЛОБИН A1c – FS**

Набор диагностических реагентов для фотометрического количественного определения гликогемоглобина A1c (HbA1c) в цельной крови *in vitro*.

### **ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА**

<i>№ по каталогу</i>	<i>Фасовка</i>		
1 3308 99 10 730	R1 4x22,5 мл	+ R2a 2x14,25 мл	+ R2b 2x0,75 мл
1 3308 99 10 930	R1 4x22,5 мл	+ R2a 2x14,25 мл	+ R2b 2x0,75 мл
1 3308 99 10 735	R1 2x15 мл	+ R2a 1x9,5 мл	+ R2b 1x0,5 мл
1 3308 99 10 935	R1 2x15 мл	+ R2a 1x9,5 мл	+ R2b 1x0,5 мл
1 4570 99 10 113	1x500 мл Гемолизирующий раствор к наборам oneHbA1c		
1 3300 99 10 058	4x1 мл	TruCal HbA1c	

набор лиофилизированных калибраторов (4 различных уровня)

### **СПРАВКА [1, 2]**

Гемоглобин A1c (HbA1c) представляет собой гликозилированный гемоглобин (гликогемоглобин), образующийся в результате неферментативной реакции между глюкозой и исходным гемоглобином. Этот процесс непрерывно продолжается на протяжении всей циркуляции эритроцита в крови (средняя продолжительность жизни эритроцита составляет 100–120 суток). Степень гликозилирования прямо пропорциональна концентрации глюкозы в крови.

Уровень HbA1c отражает средний уровень глюкозы в крови за предшествующие 6–8 недель (этот период подвержен влиянию концентрации глюкозы в большей степени, чем предшествующие ему недели, что обусловлено кинетикой эритроцитарного обмена). Тем самым HbA1c может служить для долгопериодного ретроспективного мониторинга концентрации глюкозы в крови при сахарном диабете. Клинические исследования показали, что снижение уровня HbA1c может предотвратить или отсрочить наступление поздних осложнений диабета.

Поскольку количество HbA1c зависит также от общего количества гемоглобина, измеренное значение HbA1c указывается в процентах от концентрации общего гемоглобина.

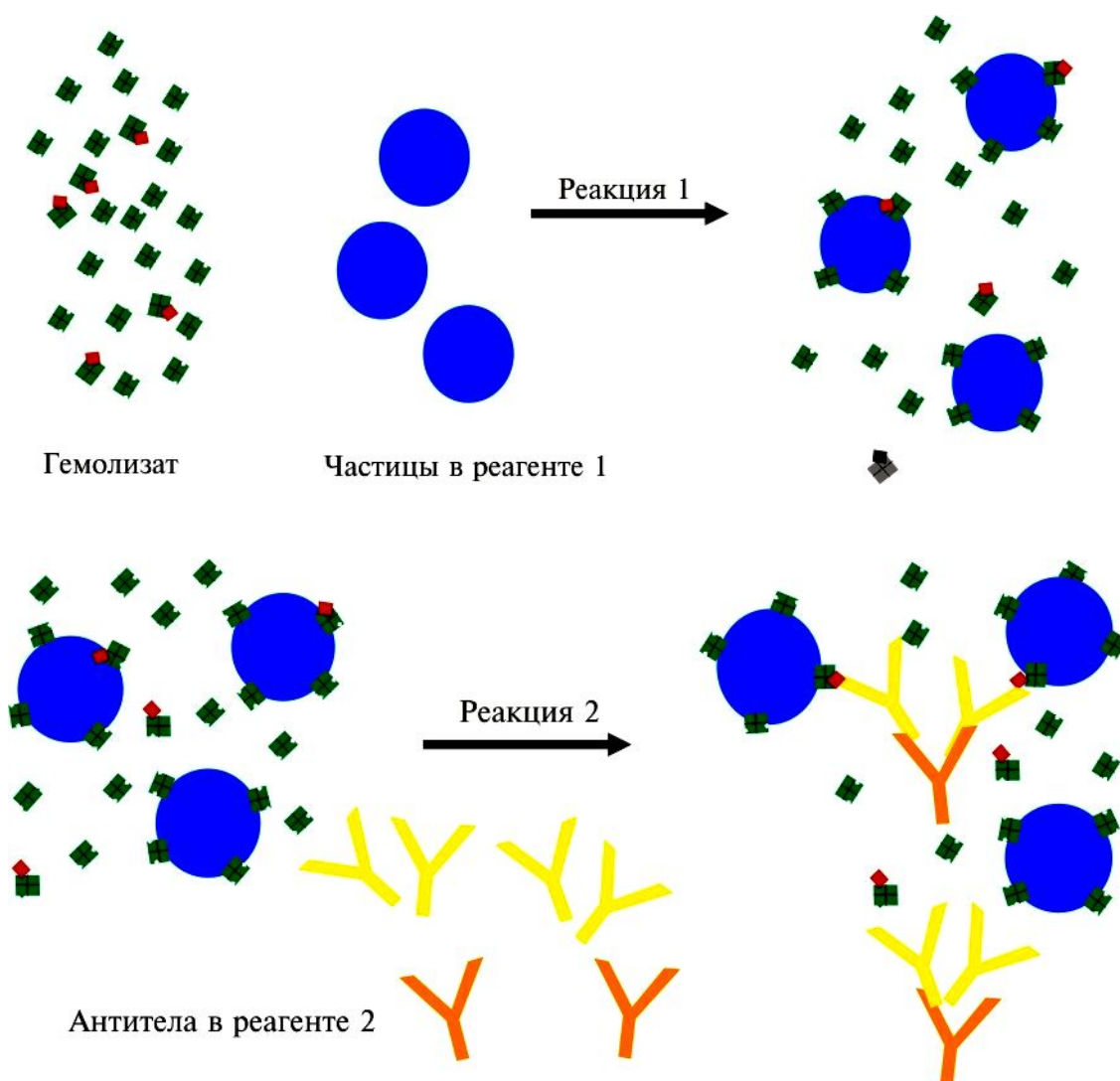
Ошибочно низкие значения (низкий HbA1c при высоком уровне глюкозы в крови) могут наблюдаться при сниженном сроке жизни эритроцитов (гемолитические заболевания) или при значительной недавней потере крови (увеличение доли молодых эритроцитов). Ошибочно высокие значения (высокий HbA1c при нормальном уровне глюкозы в крови) обнаруживались при железодефицитной анемии (повышенный процент старых эритроцитов). При клинической интерпретации значений HbA1c следует принимать во внимание эти обстоятельства.

### **МЕТОД**

Иммунотурбидиметрический тест с сенсibiliзацией взвешенными частицами и непосредственным определением HbA1c без измерения общего гемоглобина.

## ПРИНЦИП ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Общий гемоглобин и HbA1c в гемолизированной крови соединяются с латексными частицами реагента R1, обладая одинаковым сродством к ним. Для каждого из этих веществ связанное количество пропорционально концентрации в крови.



К связанному латексными частицами HbA1c присоединяются мышинные моноклональные антитела к человеческому HbA1c (реагент R2). Содержащиеся в том же реагенте R2 козы поликлональные антитела к мышинному IgG взаимодействуют с мышинными антителами, что приводит к агглютинации. Измеряемое поглощение света пропорционально количеству HbA1c, связанного с латексными частицами, которое, в свою очередь, пропорционально проценту HbA1c в пробе.

Еще раз подчеркнем, что набор oneHbA1c прямым образом определяет процентное содержание HbA1c относительно общего гемоглобина. Это достигается за счет применения калибраторов, имеющих различное процентное содержание HbA1c. Поскольку к конечному результату приводит только одна стадия, это дает точность определения большую, чем при двухстадийном определении, включающем определение как общего, так и гликозилированного гемоглобинов и приводящем к перемножению ошибок, полученных на каждой стадии.

## СТАНДАРТИЗАЦИЯ [3]

Тест стандартизирован согласно DCCT/NGSP. Результаты по IFCC могут быть вычислены по результатам по NGSP с помощью формулы:  $IFCC = (NGSP - 2,15)/0,915$ .

## РЕАГЕНТЫ

### Компоненты и их концентрации в реакционной смеси:

Реагент 1:	Латексные частицы, %	0,13
	Глициновый буфер, ммоль/л	20
Реагент 2a:	Глициновый буфер, ммоль/л	80
Реагент 2b:	Мышиные моноклональные антитела к человеческому HbA1c, мг/дл	0,05
	Козьи поликлональные антитела к мышиному IgG, мг/дл	0,08
Стабилизаторы		

### Стабильность и хранение

Реагенты стабильны до конца месяца, указанного в сроке годности, при хранении при 2–8°C.

Реагенты 1 и 2 во вскрытых флаконах стабильны не менее 1 месяца при 2–8°C. Не допускайте загрязнения реагентов!

### Подготовка реагентов

Реагент R1 готов к использованию.

Реагент R2 готовится путём смешивания R2a и R2b. Высыпьте всё содержимое флакона R2b во флакон с R2a и тщательно перемешайте. Убедитесь, что во флаконе R2b не осталось остатков реагента!

Стабильность смешанного R2: не менее 1 месяца при 2–8°C.

### Меры предосторожности

Следуйте мерам предосторожности, соблюдаемым при использовании лабораторных реагентов.

### Обезвреживание отходов

В соответствии с местными правилами.

### Необходимые материалы, не включенные в набор

- 0,9 % раствор NaCl.
- Общее лабораторное оборудование.

## ПРОБЫ

- Цельная кровь, отобранная с ЭДТА.
- Загрязнённые пробы непригодны.

### Подготовка проб

Для подготовки проб требуется гемолизирующий раствор DiaSys oneHbA1c (№ по каталогу: 1 4570 99 10 113).

### Пропорция

Гемолизирующий раствор, мкл	1000
Проба/Калибратор/Контроль, мкл	20

Перемешайте пробу с гемолизирующим раствором и выждите 5 минут или до полного гемолиза.

### Стабильность проб

Цельная кровь:	1 неделя	при 2–8°C
Гемолизат:	6 часов	при 15–25°C
Гемолизат:	1 неделя	при 2–8°C



## ПРОЦЕДУРА ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Адаптации к биохимическим анализаторам запрашивайте дополнительно.

### Основные параметры для Hitachi 911

Длина волны, нм	660 (монохроматическая)
Температура, °C	37
Измерение	По 1 точке
Проба/Калибратор, мкл	6
Реагент 1, мкл	240
Реагент 2, мкл	80
Внесение реагента 2	Цикл 15 (276 сек)
Считывание	Цикл 31 (590 сек)
Калибровка	Сплайн-аппроксимация

*Примечание:* При выполнении анализа вручную следует пересчитать требуемые объемы проб и реагентов, сохраняя пропорцию, и точно выдержать все интервалы времени.

## КАЛИБРОВКА И ВЫЧИСЛЕНИЕ

Концентрация HbA1c в тестируемых пробах определяется по калибровочной кривой с использованием соответствующей математической модели, такой как сплайн-аппроксимация. Калибровочная кривая строится по поглощениям 4 калибраторов различных концентраций и раствора NaCl (9 г/л), используемого для построения нулевой точки.

Стабильность калибровки составляет 6 суток.

## КАЛИБРАТОРЫ И КОНТРОЛИ

Для калибровки автоматических фотометров рекомендуется набор калибраторов DiaSys TruCal HbA1c. Номинальные значения калибраторов установлены согласно нормативным документам NGSP.

Для внутреннего контроля качества необходимо измерять в каждом пакете проб контрольные пробы DiaSys TruLab HbA1c.

<i>№ по каталогу</i>	<i>Фасовка</i>
TruLab HbA1c, уровень 1	5 9750 99 10 073 2□0,5 мл
TruLab HbA1c, уровень 2	5 9760 99 10 073 2□0,5 мл

## РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

### Диапазон измерений

Тест разработан для определения концентраций HbA1c в диапазоне измерения от 3 % до 15% к общему гемоглобину.

Тест применим при концентрации общего гемоглобина от 6 до 23 г/дл.

### Специфичность/Помехоустойчивость

Ввиду того, что в тесте DiaSys oneHb1Ac FS используются антитела, этот тест специфичен для человеческого Hb1Ac. Аскорбиновая кислота (до 50 мг/дл), связанный и несвязанный билирубин (до 50 мг/дл), липемия (триглицериды до 2000 мг/дл), ревматоидный фактор (до 700 МЕ/мл), карбамелированный гемоглобин (до 7,5 ммоль/л) и ацетилованный гемоглобин (до 5,0 ммоль/л) не влияют на точность анализа.

Не наблюдалось также интерференции с уремией, лабильными интермедиятами (основания Шиффа) и видоизменёнными гемоглобинами HbS и HbA2.

Повышенные уровни HbF, тем не менее, могут привести к ложно заниженным результатам для HbA1c.

При алкоголизме и приёме больших доз аспирина может наблюдаться большой разброс результатов.

### Чувствительность/Предел определения

Нижний предел определения составляет 1% HbA1c.

### Воспроизводимость (число измерений n = 20)

Образец	Среднее, %	SD, %	CV, %
<i>Внутрисерийная</i>			
Образец 1	5,02	0,07	1,48
Образец 2	8,04	0,05	0,68
Образец 3	11,8	0,1	0,86
<i>Межсерийная</i>			
Образец 1	4,38	0,08	1,85
Образец 2	7,88	0,09	1,17
Образец 3	11,1	0,12	1,09

### СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ

Сравнение между тестом DiaSys oneHbA1c FC (y) и другим иммунотурбидиметрическим тестом (x) на 100 образцах дало следующие результаты:

$$y = 1,159x - 0,503\%; r = 0,958.$$

Сравнение между тестом DiaSys oneHbA1c FC (y) и HPLC-тестом (x) на 100 образцах дало следующие результаты:

$$y = 1,014x + 0,331\%; r = 0,977.$$

### НОРМАЛЬНЫЕ ВЕЛИЧИНЫ [4]

Каждой лаборатории рекомендуется самостоятельно установить пределы нормы для HbA1c на основании обследования местного населения, не страдающего диабетом. Норма для HbA1c обычно составляет 4–6%. Уровень выше 7% указывает на стойкую гипергликемию на протяжении последних 6–8 недель и, тем самым, на недостаточный контроль диабета.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Thomas L.* Clinical Laboratory Diagnostics. 1st ed. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998. P. 142–148.
2. *Sacks D.B.* Carbohydrates//Burtis C.A., Ashwood E.R., editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999. P. 790–796.
3. *Hoelzel W., Weykamp C.* et al. IFCC Reference System for Measurement of Hemoglobin A1c in Human Blood and the National Standardization Schemes in the United States, Japan, and Sweden: A Method-Comparison Study//Clin. Chem. 2004; 50: 1: P. 166–174.
4. *Dati F., Metzmann E.* Proteins – Laboratory Testing and Clinical Use. Holzheim: DiaSys; 2005. P. 425–435.

## НАБОРЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

DiaSys, Германия

Кат. №	Название набора и принцип метода	Объем рабочего раствора/фасовка	
1 2511 99 10 021	<b>Глюкоза (GLU Hexokinase FS)</b> Гексокиназный метод, УФ, конечная точка БИРЕАКТИВ (рабочая смесь сохраняет свою стабильность в течение 3 месяцев при 2–8°C)	<b>100 мл</b> (4x20 мл + + 1x20 мл + + 1x3 мл стандарт)	
1 2511 99 10 026			<b>500 мл</b> (5x80 мл + + 1x100 мл + + 2x3 мл стандарт)
1 2550 99 10 021	<b>Глюкоза (GLU GOD FS)                      5 минут</b> Метод Триндера, глюкозооксидазный Конечная точка МОНОРЕАКТИВ	<b>125 мл</b> (5x25 мл + + 1x3 мл стандарт)	
1 2550 99 10 026			<b>600 мл</b> (6x100 мл + + 2x3 мл стандарт)
1 2550 99 10 023			<b>1000 мл</b> (1x1000 мл + + 3x3 мл стандарт)
1 2500 99 10 021	<b>Глюкоза (GLU GOD FS)                      10 минут</b> Метод Триндера, глюкозооксидазный Конечная точка МОНОРЕАКТИВ	<b>125 мл</b> (5x25 мл + + 1x3 мл стандарт)	
1 2500 99 10 026			<b>600 мл</b> (6x100 мл + + 2x3 мл стандарт)
1 2500 99 10 023			<b>1000 мл</b> (1x1000 мл + + 3x3 мл стандарт)
1 2511 99 10 021	<b>Глюкоза (GLU Hexokinase FS)</b> Гексокиназный метод, УФ, конечная точка БИРЕАКТИВ (рабочая смесь сохраняет свою стабильность в течение 3 месяцев при 2–8°C)	<b>100 мл</b> (4x20 мл + + 1x20 мл + + 1x3 мл стандарт)	
1 2511 99 10 026			<b>500 мл</b> (5x80 мл + + 1x100 мл + + 2x3 мл стандарт)
	Линейность до 900 мг/дл Стандарт 100 мг/дл (5,55 ммоль/л) 340 нм, Hg 334 нм, Hg 365 нм		

## "ДДС" (ДИАКОН–ДиаСис)

Кат. №	Название набора и принцип метода	Объем рабочего раствора/фасовка
10 081	<b>Глюкоза ФС «ДДС»</b> 10 минут Метод Триндера, глюкозооксидазный Конечная точка	<b>100 мл</b> (1x100 мл + + 1x3 мл стандарт)
10 082	<b>МОНОРЕАКТИВ</b> Линейность до 400 мг/дл Время реакции – 10 минут	<b>600 мл</b> (6x100 мл + + 2x3 мл стандарт)
10 083	Стандарт 100 мг/дл (5,55 ммоль/л) 500 нм, Hg 546 нм	<b>1000 мл</b> (1x1000 мл + + 1x10 мл стандарт)

### **Albumin U/CSF FS (Microalbumin) АЛЬБУМИН В МОЧЕ/СМЖ ФС**

Набор реагентов для определения альбумина в моче, ультрачувствительный.

#### **ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА**

<i>№ набора</i>	<i>Фасовка</i>
1 0242 99 10 021	R1 5□25 мл + R2 1□25 мл
1 0242 99 10 735	R1 2□20 мл + R2 1□8 мл

Комплект калибраторов 5 разных уровней:  
1 9300 99 10 059 5□1 мл TruCal Albumin U/CSF

#### **СПРАВКА**

Альбумин является главным по процентному содержанию белком плазмы крови (более 50%). Он служит транспортным и связывающим белком для плохо растворимых в воде веществ, таких как свободные жирные кислоты, билирубин, гормоны, витамины, микроэлементы и лекарственные препараты, а также вносит большой вклад в поддержание коллоидно-осмотического давления. Альбумин синтезируется исключительно клетками паренхимы печени в количестве около 14 г в сутки. Повышенные концентрации альбумина в моче указывают на кровотечение в нижних отделах мочеполового тракта (уретре, мочевом пузыре) или на инфекцию почечных лоханок. Незначительное превышение нормального вывода альбумина с мочой называется микроальбуминурией и служит указанием на повышенную клубочковую фильтрацию (при лихорадке, интенсивных занятиях спортом) или на хроническое повреждение клубочков (например, при диабете). Определение отношения концентрации альбумина в графиках соотношения иммуноглобулинов, используемых при диагностических анализах спинно-мозговой жидкости.

#### **МЕТОД**

Иммунотурбидиметрический тест.

#### **ПРИНЦИП ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

Определение концентрации альбумина методом кинетики фиксированного времени путём фотометрического измерения реакции антиген–антитело между антителами к человеческому альбумину и альбумином, присутствующим в пробе.

## РЕАГЕНТЫ

### Компоненты и их концентрации

*NB: Концентрации указаны для окончательной тестовой смеси*

R1:	ТРИС-буфер, ммоль/л	pH 7,5	100
	NaCl, ммоль/л		70
	Полиэтиленгликоль (PEG)		
	Детергенты, стабилизаторы		
R2:	ТРИС-буфер, ммоль/л	pH 8,0	100
	NaCl, ммоль/л		70
	Козьи антитела к человеческому альбумину, со стабилизаторами		

### Стабильность и хранение

Реактивы стабильны до конца указанного месяца истечения срока годности при хранении при 2–8°C и избегании загрязнения. Не замораживать реактивы!

### Меры предосторожности

1. Реагенты содержат азид натрия (0,95 г/л) в качестве консерванта. Не допускать их попадания внутрь, а также на кожу и слизистые оболочки!
2. Следовать мерам предосторожности, предусмотренным при использовании лабораторных реактивов.
3. Концентрация альбумина в сыворотке значительно выше, чем в моче. Чтобы избежать загрязнения проб мочи сывороткой, после тестирования сыворотки кюветы, пробирки и т.п. должны быть тщательно вымыты.

### Обезвреживание отходов

В соответствии с местными правилами.

### Подготовка реагентов

Реагенты готовы к использованию.

### Необходимые материалы, не включенные в набор

- Раствор NaCl, 9 г/л
- Стандартное лабораторное оборудование

### ИССЛЕДУЕМЫЕ ОБРАЗЦЫ

- Моча
- СМЖ
- Гепаринизированная плазма или сыворотка

При отсутствии загрязнений стабильность проб составляет:

для мочи:	7 суток	при 20–25°C
	1 месяц	при 4–8°C
	не менее 6 месяцев	при –20°C
для СМЖ:	1 сутки	при 20–25°C
	2 месяца	при 4–8°C
	1 год	при –20°C
для сыворотки или плазмы:	2,5 месяца	при 20–25°C
	5 месяцев	при 4–8°C
	3 месяца	при –20°C

Загрязненные пробы следует уничтожать.

## ПРОЦЕДУРА ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Инструкции по применению для автоматических систем высылаются по запросу.

### Основные параметры для Hitachi 704

#### Определение в моче

Длина волны, нм	700/415 (бихроматика)
Температура, °C	37
Измерение	по 2 точкам (кинетика фикс. времени)
Проба/Калибратор, мкл	20
R1, мкл	350
R2, мкл	70
Внесение R2	Цикл 17 (340 с)
Поглощение 1	Цикл 15 (300 с)
Поглощение 2	Цикл 32 (640 с)
Калибровка	Сплайн-аппроксимация

#### Определение в сыворотке

Все пробы, калибраторы и контрольные пробы должны быть предварительно разведены раствором NaCl (9 г/л) в соотношении 1 + 20.

Длина волны, нм	570
Температура, °C	37
Измерение	по 2 точкам (кинетика фикс. времени)
Проба/Калибратор, мкл	3
R1, мкл	350
R2, мкл	70
Внесение R2	Цикл 17 (340 с)
Поглощение 1	Цикл 15 (300 с)
Поглощение 2	Цикл 32 (640 с)
Калибровка	Сплайн-аппроксимация

*Примечание:* При тестировании вручную объёмы пробы, калибратора и реактивов должны быть соответствующим образом пересчитаны, а время – точно выдержано.

## РАСЧЕТ

Концентрации альбумина в анализируемых пробах определяются по калибровочной кривой с использованием соответствующих математических моделей, таких как logit/log или сплайн-аппроксимация. Калибровочная кривая строится путем измерения 5 калибраторов различных уровней и раствора NaCl (9 г/л) для определения нулевого значения.

*Стабильность калибровки:* 4 недели.

## КОНТРОЛИ И КАЛИБРАТОРЫ

Для калибровки при тестировании мочи рекомендуется использовать комплект калибраторов DiaSys TruCal Albumin U/CSF, тогда как при тестировании сыворотки рекомендуется использовать комплект калибраторов DiaSys TruCal Protein.

Значения калибраторов установлены по эталонному препарату IFCC/BCR/CAP для 14 белков плазмы (CRM 470).

Для внутреннего контроля качества при тестировании мочи необходимо измерять в каждом пакете проб контрольную пробу DiaSys TruLab Albumin U/CSF, а при тестировании сыворотки – контрольную пробу DiaSys TruLab Protein.

		Кат. №	Фасовка
TruLab Albumin U/CSF,	уровень 1	5 9710 99 10 046	1x1 мл
TruLab Albumin U/CSF,	уровень 2	5 9720 99 10 046	1x1 мл
TruLab Protein,	уровень 1	5 9500 99 10 046	1x1 мл
TruLab Protein,	уровень 2	5 9510 99 10 046	1x1 мл

## РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДЛЯ МОЧИ

### Диапазон измерений

Тест разработан для определения концентраций альбумина в пределах 3–350 мг/л (0,003–0,35 г/л); точные пределы зависят от конкретного лота калибраторов. Если значение превосходит верхний предел, необходимо развести пробу в соотношении 1+3 раствором NaCl (9 г/л) и умножить результат на 4.

### Предел прозоны

При концентрациях альбумина до 60 000 мг/л (60 г/л) эффекта прозоны не наблюдалось.

### Специфичность/Помехоустойчивость

Набор "Альбумин в моче/СМЖ ФС" DiaSys является чувствительным иммунологическим тестом благодаря наличию специфических антител к человеческому альбумину. Не наблюдалось интерференции со связанным и несвязанным билирубином при концентрациях до 25 мг/дл, гемоглобином при концентрациях до 250 мг/дл и мочевиной при концентрациях до 40 г/л.

### Чувствительность/Предел определения

Нижний предел определения составляет 3 мг/л (0,003 г/л).

### Точность (Hitachi 704) (число измерений n = 20)

Образец	Среднеарифметическое значение, мг/л	SD, мг/л	CV, %
<i>Внутрисерийная</i>			
Образец 1	18,80	0,38	2,03
Образец 2	27,50	0,27	0,99
Образец 3	94,90	0,87	0,92
<i>Межсерийная</i>			
Образец 1	19,60	0,69	3,50
Образец 2	34,10	1,37	4,00
Образец 3	94,30	1,24	1,30

### Общая точность в соответствии с протоколом EP-5 Национального комитета клинических лабораторных стандартов США (NCCLS)

(число измерений n = 80)

Образец	Среднеарифметическое значение, мг/л	SD, мг/л	CV, %
Образец 1	25,6	1,79	6,98
Образец 2	104,0	4,40	4,23

### СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ

Сравнение между тестом на альбумин от DiaSys (по оси y) и нефелометрическим тестом (по оси x) на 123 пробах дало следующие результаты:

$$y = 1,01x - 0,30 \text{ мг/л}; r = 0,998.$$

Сравнение между тестом на альбумин от DiaSys (по оси y) и иммунотурбидиметрическим тестом (по оси x) на 139 пробах дало следующие результаты:

$$y = 1,23x + 0,61 \text{ мг/л}; r = 0,994.$$

## РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДЛЯ СЫВОРОТКИ

### Диапазон измерений

Тест разработан для определения концентраций альбумина в пределах 0,6–120 г/л; точный верхний предел зависит от концентрации высшего калибратора. Если значение превосходит верхний предел, необходимо развести пробу в соотношении 1+1 раствором NaCl (9 г/л) и умножить результат на 2.

### Предел прозоны

При концентрациях альбумина до 200 г/л эффекта прозоны не наблюдалось.

### Специфичность/Интерференции

Набор "Альбумин в моче/СМЖ ФС" DiaSys является чувствительным иммунологическим тестом благодаря наличию специфических антител к человеческому альбумину. Не наблюдалось интерференции со связанным и несвязанным билирубином при концентрациях до 60 мг/дл, гемоглобином при концентрациях до 1000 мг/дл и липемией с концентрацией триглицеридов до 2000 мг/дл.

### Чувствительность/Предел определения

Нижний предел определения составляет 0,6 г/л.

### Точность (Hitachi 704) (число измерений n = 20)

Образец	Среднеарифметическое значение, мг/л	SD, мг/л	CV, %
<i>Внутрисерийная</i>			
Образец 1	40,7	1,17	2,88
Образец 2	51,2	1,25	2,44
Образец 3	59,5	1,45	2,43
<i>Межсерийная</i>			
Образец 1	40,5	0,66	1,50
Образец 2	52,8	1,19	2,20
Образец 3	60,8	1,11	1,80

### Общая точность в соответствии с протоколом EP-5 NCCLS

(число измерений n = 80)

Образец	Среднеарифметическое значение, мг/л	SD, мг/л	CV, %
Образец 1	25,6	1,79	6,98
Образец 2	104,0	4,40	4,23

## СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ

Сравнение между тестом на альбумин от DiaSys (по оси y) и нефелометрическим тестом (по оси x) на 97 пробах дало следующие результаты:

$$y = 0,99x - 0,34 \text{ г/л}; r = 0,989.$$

Сравнение между тестом на альбумин от DiaSys (по оси y) и иммунотурбидиметрическим тестом (по оси x) на 97 пробах дало следующие результаты:

$$y = 1,11x - 0,91 \text{ г/л}; r = 0,993.$$



## НОРМАЛЬНЫЕ ВЕЛИЧИНЫ

Моча, мг/л	<30
Отношение СМЖ/Сыворотка (РАlb):	<7·10 <sup>-3</sup>
Сыворотка/Плазма, г/л	35–53

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Dati F., Schumann G., Thomas L., Aguzzi F., Baudner S., Bienvenu J.* et al. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP reference material (CRM 470)//*Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1996. 34: 517–520.
2. *Thomas L.* Clinical Laboratory Diagnostics. 1st ed. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft. 1998. P. 794–806.
3. *Johnson A.M., Rohlf's E.M., Silverman L.M.* Proteins//*Burtis C.A., Ashwood E.R.* editors. Tietz textbook of clinical chemistry. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999. P. 507–512.

## TruCal Albumin U/CSF КАЛИБРАТОР АЛЬБУМИНА В МОЧЕ И СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ

### ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА

<i>№ набора</i>	<i>Фасовка</i>
1 9300 99 10 059	5x1 мл

### ОПИСАНИЕ

TruCal Albumin U/CSF – набор из пяти стабилизированных жидких калибраторов различных уровней. Набор используется для калибровки теста на микроальбумин в моче и спинномозговой жидкости.

### Хранение

Калибраторы как в раскрытых, так и в нераскрытых флаконах, следует хранить при 2–8°C.

### Обезвреживание отходов

В соответствии с местными правилами.

### Стабильность

*Нераскрытые флаконы:* до конца указанного срока годности.

*Вскрытые флаконы:* не менее 30 суток.

Тщательно соблюдайте условия хранения и обращения с сывороткой!

### Предупреждения и предостережения

Содержат в качестве консерванта азид натрия (0,95 г/л). Не допускать попадания внутрь, а также на кожу и слизистые оболочки!

### ПОДГОТОВКА

Калибраторы TruCal Albumin U/CSF поставляются в жидком виде и готовы к использованию.

## **ПРОЦЕДУРА**

Инструкции по применению см. во вкладыше, прилагаемом к соответствующему набору реактивов.

## **СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ**

Установленные для калибраторов TruCal Albumin U/CSF значения были определены по эталонному препарату IFCC/BCR/CAP для 15 белков плазмы (CRM 470).

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. *Stenman U.H.* Standardization of immunoassays//Price C.P., Newman D.J., editors. Principles and practice of immunoassay. New York: Stockton Press; 1997. P. 243–268.
2. *Dati F.* Reference materials and guidelines for standartization in methods of laboratory medicine//Thomas L., editor. Clinical laboratory diagnostics. 1st ed. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998. P. 1393–1401.



**WEB-сервер:** //www.diakon-diagnostics.ru

### ***Московский офис:***

117452, Москва, Внутренний проезд, д. 8, стр. 9.  
Тел.: (495) 975–78–10, 975–78–11 (многоканальные).  
**E-mail:** market@diakon-diagnostics.ru

### ***Центральный офис:***

142290, г. Пущино, Моск. обл., пр. Науки, 5.  
Тел: (4967) 33–05–54, 73–04–03, 73–06–93. Факс: 33–05–28.  
**E-mail:** sale@diakon-diagnostics.ru