

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Гитель Е.П., Гиндис А.А., Панин В.В., Тугаринова Г.В.

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ТРАКТОВКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА

Централизованная лабораторно-диагностическая служба и Центр крови лабораторно-гемотрансфузиологического комплекса клинического центра ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

В статье представлены данные литературы о лабораторных критериях выявления и мониторинга течения заболевания у пациентов с диагнозом «сахарный диабет»; освещаются вопросы методических подходов определения гликированного гемоглобина, приводятся результаты собственных исследований гликированного гемоглобина у 149 пациентов в рамках сравнения двух методических подходов, сопоставление результатов, с последующей трактовкой полученных данных. Демонстрируется «случайная» лабораторная находка качественной гемоглинопатии, обсуждаются результаты, признанные невалидируемыми и подход к интерпретации подобных значений. Целью исследования было сопоставление результатов определения гликированного гемоглобина, выполненное хроматографическим и электрофоретическим методами. Для этого 149 пациентам выполнялось определение гликированного гемоглобина из одного образца плазмы, стабилизированной К2 ЭДТА на Bio-Rad D10 и Sebia Capillarys Flex Piercing 2. Сравнительное изучение результатов определения гликированного гемоглобина продемонстрировало разницу в абсолютных значениях, однако, выявлена статистически достоверная ($p < 0,05$) корреляционная связь между значениями гликированного гемоглобина, выраженными в процентах, полученными разными методами. Таким образом, выбор метода определения гликированного гемоглобина в данном случае не является принципиальным, однако, важно придерживаться в лечении и долгосрочном мониторинге одного и того же метода.

Ключевые слова: гликированный гемоглобин; сахарный диабет; хроматография; капиллярный электрофорез.

Для цитирования: Гитель Е.П., Гиндис А.А., Панин В.В., Тугаринова Г.В. Актуальные аспекты определения и трактовки результатов исследования гликированного гемоглобина. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (8): 452-458. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821.0869-2084-2019-64-8-452-458>

Gitel E.P., Gindis A.A., Panin V.V., Tugarinova G.V.

RELEVANT ASPECTS OF IDENTIFICATION AND INTERPRETATION OF THE GLYCATED HEMOGLOBIN RESEARCH FINDINGS

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University),

The article contains the literature review on laboratory criteria of detection and monitoring of the progression of the disease in patients with the diagnosis of diabetes mellitus. It also covers the issues of methodical approaches to the identification of glycosylated hemoglobin (HbA1c). The findings of author's researches of glycosylated hemoglobin in 149 patients have been given within the framework of comparison of two methodical approaches and comparison of the results with the subsequent classification of the received data. A random laboratory finding of qualitative hemoglobinopathy has been demonstrated, and the results recognized as unqualifiable and the approach to classification of such values have been discussed. Comparison of the results of glycosylated hemoglobin identification performed by different methods. 149 patients underwent a one-stage identification of glycosylated hemoglobin from plasma stabilized with K2-EDTA on Bio-Rad D10 and Sebia Capillarys Flex Piercing 2. Comparative study of the results of glycosylated hemoglobin identification has shown a difference in absolute values. However, a statistically reliable ($p < 0.05$) correlation between the values of glycosylated hemoglobin, expressed as a percentage obtained by different methods, has been revealed. In this case, the choice of a method for identifying glycosylated hemoglobin is not a matter of principal but it is important to adhere to the same method in treatment and long-term monitoring.

Key words: glycosylated hemoglobin; diabetes mellitus; chromatography; capillary electrophoresis.

For citation: Gitel E.P., Gindis A.A., Panin V.V., Tugarinova G.V. Relevant aspects of identification and interpretation of the glycosylated hemoglobin research findings. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2019; 64 (8): 452-458. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-8-453-458>

For correspondence. Gindis A.A., doctor of klinicheskaya laboratornaya diagnostika; e-mail: agindis@yandex.ru

Information about authors:

Gitel E.P., <https://orcid.org/0000-0001-5089-0249>

Gindis A.A., <https://orcid.org/0000-0002-3959-9482>

Panin V.V., <https://orcid.org/0000-0003-0332-2120>

Tugarinova G.V., <https://orcid.org/0000-0002-0545-4816>

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 10.03.2019
Accepted 25.06.2019

Для корреспонденции: Гиндис Алла Александровна, врач клин. лаб. диагностики межклинической биохимической лаборатории; e-mail: agindis@yandex.ru

По данным Международной федерации диабета на текущий момент количество пациентов с сахарным диабетом составляет 400 млн человек, а к 2040 г. прогнозируется увеличение числа пациентов с данным заболеванием до 640 млн человек [1]. Столь высокие цифры заболевших людей свидетельствуют о том, что выявление диабета происходит не своевременно. Это связано с его малосимптомным течением, недостаточным объемом первично проведенных исследований (определение уровня глюкозы), игнорирования пациентом рекомендаций врача по оценке состояния углеводного обмена [2]. Диагноз «сахарный диабет» устанавливается на основании уровня глюкозы в крови натощак (в течение не менее 8 и более 14 ч после последнего приема пищи) более 6,1 ммоль/л для капиллярной крови и более 7,0 ммоль/л для венозной плазмы [3]. С 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования гликированного гемоглобина (HbA1c) для диагностики сахарного диабета. Согласно клиническим рекомендациям «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2017 г. диагноз сахарного диабета устанавливается на основании двукратного определения HbA1c или однократного определения HbA1c + однократного определения уровня глюкозы. В настоящее время исследование гликированного гемоглобина прочно вошло во врачебную практику, ориентируясь именно на этот показатель, врач определяет лечебную тактику в дебюте заболевания и при динамическом наблюдении [4-6]. Анализ данных о взаимосвязи гипергликемии и любых микроангиопатических осложнений показывает, что при снижении содержания HbA1c всего на 1% общий риск таких осложнений уменьшается на 37% [7]. Таким образом, правильный и регулярный контроль углеводного обмена обеспечивает снижение риска осложнений с последующим сокращением ближайшего и отдаленного риска смертности. Учитывая это, диabetологи рекомендуют регулярное исследование уровня гликированного гемоглобина HbA1c не менее 4 раз в год для оценки степени компенсации углеводного обмена [8-10] (табл. 1).

Гликирование – это присоединение сахара в N-концевому валину β-цепей гемоглобина А и происходит в два этапа. Первый этап – быстрый и обратимый (после приема пищи) с формированием лабильного HbA1c. Большая часть лабильного A1c превращается обратно в HbA₀ после высвобождения глюкозы. Второй – с образованием стабильного кетаминного продукта [11]. Гликированный гемоглобин HbA1 составляет 5-7% от общего гемоглобина А. HbA1 разделяется на подгруппы в зависимости от того, какой сахар он связывает: HbA1a связывает фруктоза -1,6 дифосфат или глюкоза -6-фосфат, HbA1b связывает пируват, HbA1c связывает глюкозу. HbA1a, HbA1b называют минорными фракциями. Количественно преобладает фракция HbA1c, поэтому она дает более тесную корреляцию с уровнем гликемии и со степенью выраженности сахарного диабета. Скорость гликирования и количество образующегося гликированного гемоглобина зависят от среднего уровня глюкозы в крови на протяжении срока жизни эритроцитов, поэтому показатель гликированного ге-

моглобина отражает средний уровень гликемии за три месяца, в отличие от однократного измерения глюкозы [12].

Существуют различные методологические подходы к определению гликированного гемоглобина: хроматография, электрофорез, колориметрия, иммунохимия [13]. Не все они отвечают требованиям высокой точности и соответствуют стандартам, принятым в исследовании DCCT (Diabetes Control and Complication Trial). Это послужило основанием для создания национальной программы стандартизации HbA1c NGSP – The National Glycohemoglobin Standardization Program (Национальная программа по стандартизации гликогемоглобина, США), целью которой явилась стандартизация результатов измерения [9]. В последующем методика исследования гликогемоглобина в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) была стандартизована по DCCT. Таким образом, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), которым пользовались в вышеуказанных исследованиях, стал референсным. Согласно рекомендациям NGSP главным требованием к стандартизованным методам является воспроизводимость результатов, коэффициент вариации (CV) между независимыми сериями результатов не должен превышать 4% [14].

На текущий момент определение гликированного гемоглобина представлено двумя аналитическими концепциями:

1) сепарация (разделение) на фракции с последующей их количественной оценкой. К этой группе принадлежат методы высокоэффективной жидкостной хроматографии, капиллярного электрофореза и аффинной хроматографии

2) химическое определение: в ходе иммунологической или каскада химических реакций образуются продукты, которые можно детектировать методом иммунотурбодиметрии или колориметрическим методом.

Для этих подходов в рамках преаналитического этапа происходит забор цельной стабилизированной крови (пробирка с ЭДТА). Далее при химическом колориметрическом определении биоматериал подвергают воздействию гемолизирующего агента. При иммунологическом исследовании гемолиза образца не происходит, так как образуется комплекс с гликированным гемоглобином пробы пациента с антигемоглобин A1c антителами. При использовании сепарационных методов из свежей крови изолируются эритроциты, далее происходит удаление остаточных белков, оставшаяся эритроцитарная масса пробы подвергается осмотическому лизису с последующим разделением. Основным преимуществом сепарационных

Таблица 1

Физиологические варианты гемоглобина

Фракция	% содержания
HbA (HbA 0+ HbA1)	96,5
HbA 2	Менее 3,5
Hb F	Менее 1

методов является то, что в этом случае фракция A1c определяется напрямую, а не путём пересчёта общего гликированного гемоглобина на фракцию HbA1c, как в методах второй группы.

При всем многообразии методов, предлагаемых для определения гликированного гемоглобина, наиболее полно соответствует современным требованиям метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в ион – обменной модификации, принятый NGSP как референсный метод и который используется в большинстве ведущих лабораторий мира. Оборудование, работающее по этому принципу, выполняет автоматическое разведение проб и вводит их в аналитический картридж. Прибор подает программируемый градиент буферов с возрастающей ионной силой в картридж, где происходит разделение фракций гемоглобина в соответствии с их ионным взаимодействием с материалом картриджа. Разделенные фракции гемоглобина затем проходят через проточную фильтрационную фотометрическую ячейку, где происходит измерение оптического поглощения при 415 нм.

Большое внимание специалистов в последнее время обращено к способу определения гликированного гемоглобина методом капиллярного электрофореза. В процессе капиллярного электрофореза в заполненной электролитом капиллярной колонке происходит движение белков биологического образца от анода к катоду под действием электрического поля и зависит от их массы и заряда. Таким образом, формируется профиль электрофоретической миграции, включающий ряд пиков (также называемых фракциями), каждый из которых соответствует одному или нескольким белкам. Абнормальные гемоглобины, такие как HbS, HbC и HbE, имеют отличную от характерной для HbA электрофоретическую подвижность. Кроме того, из-за остатка сахара (фруктоза -1,6 дифосфат или глюкоза -6-фосфат, пируват, глюкоза), связанного с N-концевой аминокислотой в бета-цепи, HbA_{1c} свойственны меньшее значение изоэлектрической точки и, как результат, электрический заряд, немного отличающийся от характерного для других гемоглобинов HbA₀-типа. Таким образом, в электрофоретическом поле или в ионообменной смоле скорость миграции HbA₁ отличается от скорости HbA₀, что позволяет отделить HbA₁ от HbA₀, имеющего другой заряд. В Российской Федерации по данным ФСВОК-2016 используются следующие методы определения HbA1c: хроматография: ионообменная (ВЭЖХ), аффинная (микроколоники), иммунохимия [15].

На результаты измерения HbA1c влияют: условия взятия, транспортировки и хранения крови; также известно, что хроматографические колонки очень чувствительны к изменениям температуры и pH буфера. Завышенные результаты могут быть у пациентов с талассемиями (при хроматографии HbF движется вместе с HbA1), уремии, приеме высоких доз аспирина, высоком уровне алкоголя, триглицеридов или билирубина в крови [13, 16]. При гемоглинопатиях встречаются как завышенные, так и заниженные уровни HbA1c. Гемоглобины J, K, I, H, Bart и т.д. завышают уровни HbA1c, тогда как гемоглобины S, D,

C, E, G занижают [17, 19]. Степень влияния этих факторов на HbA1c и HbA1 зависит от того каким методом их измеряют, поэтому врач должен знать какой именно метод используется лабораторией. В сложных случаях, когда из-за возможной гемоглинопатии уровень HbA1c определить проблематично, можно исследовать уровень фруктозамина в сыворотке, но необходимо учитывать, что данный показатель отражает уровень гликемии за период 2 – 3 недели.

Референтные интервалы гликированного гемоглобина, приведенные в литературе и разнообразных инструкциях, варьируют в зависимости от типа метода. В настоящее время нет единой международной согласованной стандартизации, по которой все коммерческие методы могли бы быть откорректированы. Значимым обстоятельством является тот факт, что NGSP рекомендует использовать процентные (%) единицы измерения, а Международная федерация клинической химии (IFCC) придерживается мнения, что содержание гликогемоглобина должно выражаться в единицах IFCC (моль HbA1c/моль Hb). Установленная между двумя системами измерений взаимосвязь была проверена многочисленными исследованиями и утверждена документально [3].

Взаимосвязь данных показателей определяется соотношением:

$$NGSP = (0.915 * IFCC) + 2.15 \text{ (из ммоль/моль в \%)}.$$

Так как абсолютные значения NGSP больше значений IFCC всего на 1,5–2 единицы, то одновременное существование двух близких систем оценки вызывает трудности и может явиться предпосылкой к ошибочному истолкованию результатов клиницистами и пациентами. В Российской Федерации принято ориентироваться на процентные значения DCCT (NGSP), но необходимо иметь в виду и эти различия [3]. В современных условиях пациенты могут пользоваться медицинскими услугами в разных городах, странах, поэтому вопрос стандартизации метода, используемых калибровочных и контрольных материалов приобретает существенное значение [19, 20].

На текущий момент лаборатории с ежедневным потоком проб пациентов свыше 500 человек, как правило, используют оборудование с хроматографическим и электрофоретическим принципом определения HbA1c. В межклинической биохимической лаборатории Первого МГМУ им. И.М. Сеченова установлено оборудование, позволяющее работать обоими методами. Повседневная работа по определению гликозилированного гемоглобина проводится на анализаторе Bio-Rad D10. В основе работы прибора лежит референсный метод – жидкостная ионообменная хроматография высокого давления (ВЭЖХ). Коэффициент вариации (CV) <4% (на практике 1-1,5%). Прибор создает градиент концентрации за счет изменения скорости подачи буферов на хроматографическую колонку, благодаря чему происходит разделение различных фракций гемоглобина (A1c, A1a, A1b, LA1c/CHb, A2, F) на ионообменной смоле колонки, затем происходит регистрация фракций путем фотометрии при длине волны 415 нм. Результаты исследований представляются в виде распечатки с хроматограммой и сообщением, идентифицирующим все обнаруженные пики и относительный

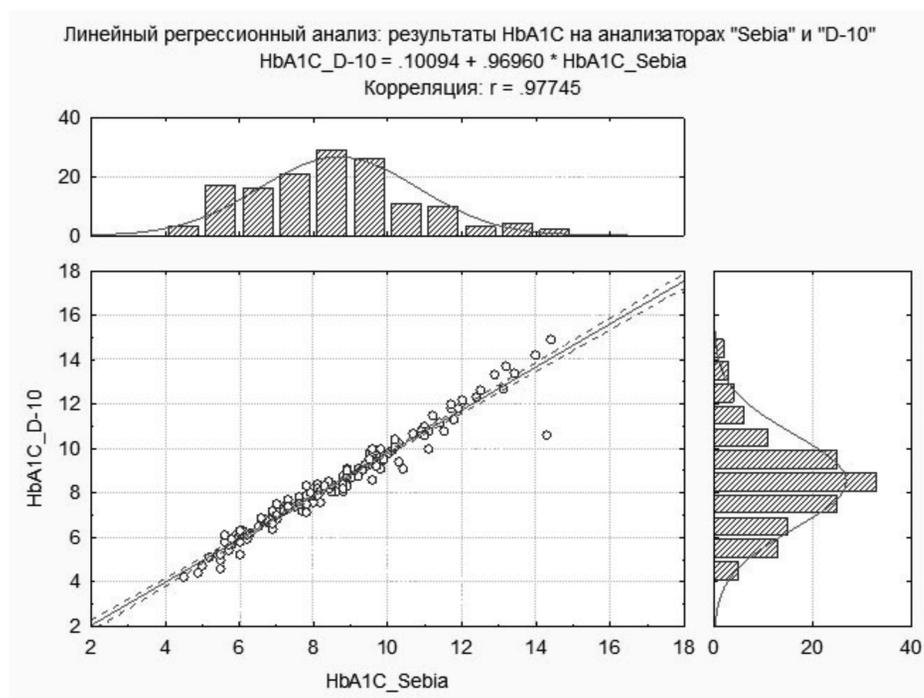


Рис. 1. Результат регрессионного анализа, доказывающий прямой линейный характер взаимосвязи определений гликогемоглобина на анализаторах «Sebia Capillarys Flex Piercing 2» и «Bio-Rad D10».

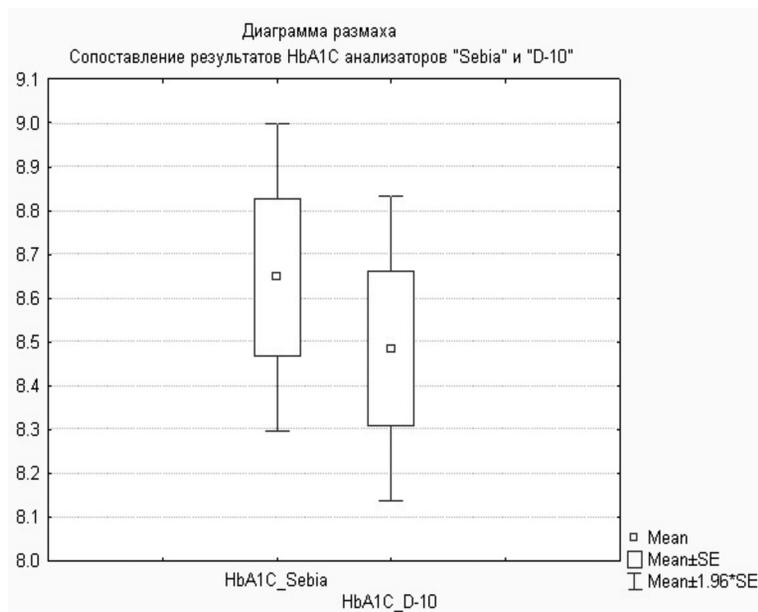


Рис. 2. Диаграмма размаха представляет результат сравнительного анализа между двумя аналитическими системами методом парного Т-теста и позволяет визуально сопоставить средние значения (математические ожидания) и их стандартные ошибки для двух методик определения гликогемоглобина на «Sebia Capillarys Flex Piercing 2» (HbA1C_Sebia) и «Bio-Rad D10» (HbA1C_D-10). Значение, изображенное квадратом соответствует среднему значению выборки (Mean). Горизонтальная сторона прямоугольника равна стандартной ошибке для среднего значения (SE). Горизонтальный внешний отрезок соответствует значению стандартной ошибки для среднего, умноженному на 1.96.

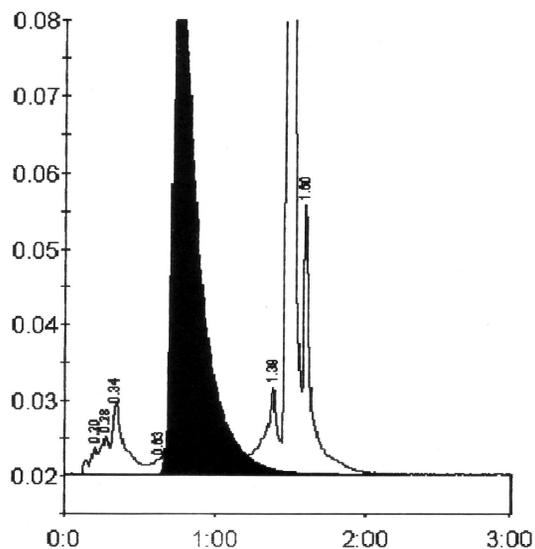
Таблица 2

Описательная статистика выборок результатов определений HbA1C анализаторов «Sebia Capillarys Flex Piercing 2» (переменная HbA1C_Sebia) и «Bio-Rad D10» (переменная HbA1C_D-10)

Переменная	Количество наблюдений (n)	Среднее значение (Mean)	Минимальное значение (Min)	Максимальное значение (Max)	Ст.отклонение (Std.Dev.)
HbA1C_Sebia	142	8.647183	4.5	14.4	2.127553
HbA1C_D-10	149	8.522819	4.2	14.9	2.134185

РЕЗУЛЬТАТ АНАЛИЗА

Bio-Rad Дата: 21/09/2018
 D-10 Время: 11:04
 Сер.№: DC2F727815 Версия: 4.30-2
 Образец: 91142914
 Дата Анализа 20/09/2018 12:19
 Анализ №: 21 Метод: HbA1c
 Штатив: — Место: 3



Фракции образца: 91142914

Пик	Вр.Пика	Высота	Площадь	Площ.%
A1a	0.20	3559	11950	0.7
Unknown	0.28	4980	19524	1.2
A1b	0.34	9539	52598	3.2
LA1 с/СНb-1	0.63	2041	11350	0.7
A1c	0.76	66780	779606	71.1 *
P3	1.39	11779	74194	4.5
A0	1.48	206462	578310	35.0
Variant-Window	1.60	36438	126100	7.6
Общ. Площ.:		1653631		

Конц.	%
A1c	71.1 *

Рис.3. Определение HbA1c хроматографическим методом.

процент каждого пика. Результаты определения уровня фракции HbA1c представлены отдельной строкой. Также лаборатория оснащена прибором капиллярного электрофореза Sebia Capillarys Flex Piercing 2. Коэффициент вариации (CV) <4% (на практике 1-1.5%). Рутинно на данном анализаторе проводится разделение белков на фракции альбумин, альфа 1, альфа 2, бета и гамма-глобулины. Для улучшения диагностических возможностей лаборатории было апробировано электрофоретическое фракционирование гемоглобина с оценкой корреляции результатов определения HbA1c по результатам ВЭЖХ.

Материал и методы. Обследовано 149 пациентов в возрасте от 10 до 80 лет обоих полов, находившихся на обследовании и лечении в стационаре, среди которых 116 пациентов с сахарным диабетом и 34 пациента с различными заболеваниями. Исследования выполнялись из плазмы, стабилизированной K2 ЭДТА из одной пробы в тот день на Bio-Rad D10 и Sebia Capillarys Flex Piercing 2. Из 149 проб результативными на Sebia Capillarys Flex Piercing 2 оказалось 142. Для семи проб неучтенных в анализе электрофоретическая система выдавала предупреждающие сигналы: «Значения HbA1c не отображаются», «Атипичный профиль», «Оптическая плотность образца слишком низкая». После проведения действий, рекомендуемых производителями оборудования, в некоторых из семи образцов были получены результаты, в других цифрового значения результата достигнуто не было. Было принято решение об исключении вышеуказанных семи проб из статистической обработки.

Результаты и обсуждение. Статистическую обработку полученных результатов проводили методами описательной и параметрической статистики, с предварительной проверкой гипотезы о нормальности распределения выборок и равенства дисперсий (табл. 2). Для автоматизации статистической обработки использован аналитический пакет Statistica for Windows 8.0. Оценку соответствия распределения данных выполняли с помощью критерия согласия Колмогорова-Смирнова.

Для проверки взаимосвязи между двумя методиками определения гликогемоглобина применяли корреляционный и регрессионный анализ. Корреляционный анализ определил прямой характер взаимосвязи переменных (коэффициента корреляции: $r = 0,98$).

С помощью линейного регрессионного анализа определили параметры прямой, которая наилучшим способом предсказывает значение одной переменной на основании значения другой согласно формуле: $HbA1c_{D-10} = .10094 + .96960 * HbA1c_{Sebia}$. (рис. 1.)

Для выполнения сравнительного анализа между двумя аналитическими системами применялся статистический метод парного Т-теста. При сравнении двух методик мы изначально исходили из того, что они не отличаются (нулевая гипотеза H_0). В результате проведенного анализа была отвергнута нулевая гипотеза и принята гипотеза H_1 с уровнем значимости $\alpha=0,05$. Таким образом, можно заключить, что имеются достоверные различия ($p<0,05$) между двумя методиками определения гликогемоглобина на «Bio-Rad D10» и «Sebia Capillarys Flex Piercing 2» (рис. 2).

Данное утверждение можно проиллюстрировать следующим клиническим примером. В лабораторию поступила кровь пациента 65 лет, уроженца Северного Кавказа, находившегося на лечении в гастроэнтерологическом отделении, госпитализированного с диагнозом рефлюкс – эзофагит (рис. 3).

В биохимическом анализе крови: общий белок 78,4 г/л; альбумин 47,6 г/л; глюкоза 5,4 ммоль/л; мочевая кислота 317 мкмоль/л; креатинин 105,1 мкмоль/л; азот мочевины 7,8 ммоль/л; билирубин общий 20,9 мкмоль/л; билирубин прямой 6,2 мкмоль/л; кальций ионизированный 1,3 ммоль/л; железо 21,9 мкмоль/л;

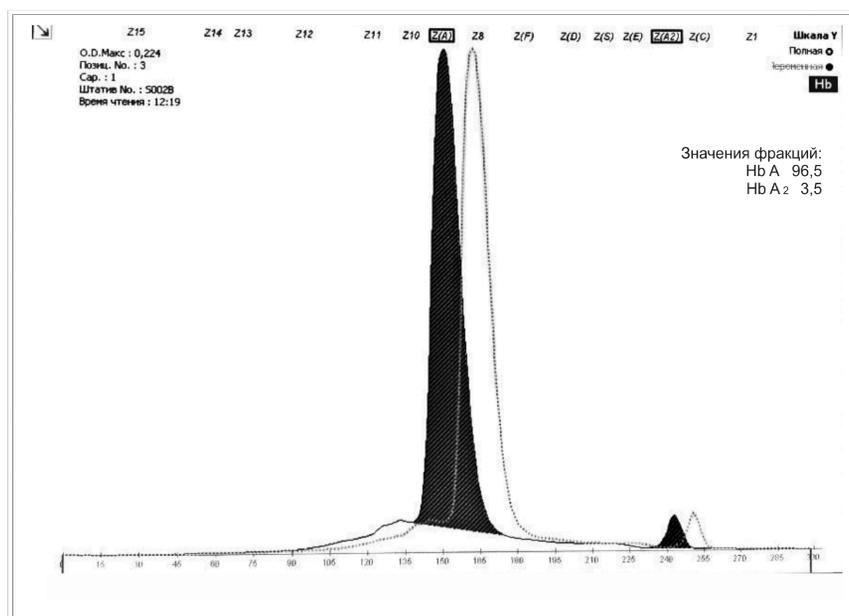


Рис.4. Определение HbA1C электрофоретическим методом.

трансферрин 3,1 г/л; % насыщения железом 27,96%; щелочная фосфатаза 191 ед/л (референсный интервал 70 – 360); АСТ 28 ед/л; АЛТ 34 ед/л; ГГТ 33 ед/л; амилаза 119 ед/л (референсный интервал 28 – 100); СРБ 0 мг/л. В общем анализе крови гемоглобин 156 г/л; эритроциты $5,51 \times 10^{12}/л$; лейкоциты $7,57 \times 10^9/л$; тромбоциты $170 \times 10^9/л$. В лейкоцитарной формуле – эозинофилия до 9% (в абсолютном значении $0,68 \times 10^9/л$), остальные параметры без особенностей. При количественном определении гликированного гемоглобина методом ВЭЖХ на анализаторе D-10, Bio-Rad, был получен результат, представленный на рис. 3. Очевидно, что результат определения HbA1C 71,1% нельзя считать диагностически достоверным, т.к. на представленной хроматограмме в зоне HbA1C появился пик мутационного гемоглобина. Нами была предпринята попытка исследовать плазму данного пациента на гликированный гемоглобин другим методом. Возможной альтернативой в данном случае является электрофоретическое определение. Мы предположили, что форма мутационного гемоглобина будет мигрировать в другую область, где не будет перекрывать пик HbA1C. Исследование было проведено на Sebia Capillarys Flex Piercing 2. Полученный результат представлен на рис. 4.

В ходе определения фракции гликированного гемоглобина не было выявлено, однако появилась патологическая фракция HbA2. Очевидно, что в данном случае результаты, полученные двумя способами не подлежат валидации. В отделение было направлено пояснение о целесообразности проведения генетического исследования с целью установления качественной мутации гемоглобина. Для оценки состояния углеводного обмена данного пациента можно использовать определение фруктозамина, который представляет собой более кратковременный индекс гликемии по сравнению с

гликированным гемоглобином. Данный пример демонстрирует, что случайные лабораторные находки, интерпретируемые как «невалидируемые результаты» необходимо перепроверять методически разными способами, а также что любые результаты исследования должны быть сопоставимы с другими лабораторными показателями. Использование этого принципа позволит исключить лабораторно-диагностическую ошибку. Результаты исследования указывают, что изученные методики обладают сравнимой диагностической ценностью и хорошей корреляцией, однако, имеются достоверные различия между числовыми значениями гликогемоглобина, полученными с использованием разных методик.

Выводы

1. Методики определения гликированного гемоглобина – хроматографическая на анализаторе Bio-Rad D10 и электрофоретическая на Sebia Capillarys Flex Piercing 2 обладают сравнимой диагностической ценностью.
2. Сравнительное изучение результатов определения гликированного гемоглобина продемонстрировало разницу в абсолютных значениях, однако, выявлена статистически достоверная ($p < 0,05$) корреляционная связь между значениями гликированного гемоглобина, выраженными в процентах, полученными двумя вышеуказанными методами.
3. При исследовании гликированного гемоглобина очень важно как информировать клиницистов о методе исследования, так и обязательно указывать его на бланке результата анализа наряду с референсным значением метода.
4. Необходимо обратить внимание клиницистов на тот аспект, что динамическое наблюдение пациента и коррекция терапии должны осуществляться в рамках одного метода.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 2,4-14, 16-20
см. REFERENCES)

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Стандарты специализированной диабетической помощи. Издание 8. М.: UP-print; 2017.
15. Вершинина М.Г., Стериополо Н.А., Исаева О.Н. Выбор аналитической системы для определения гликированного гемоглобина. *Лабораторная служба*. 2018; 7(4):58-9.

REFERENCES

1. Health Organization. Global report on diabetes. Geneva; 2018; 11-85. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275388/9789244565254-rus.pdf?ua=1>
2. Harris M I. Diabetes in America. Epidemiology and scope of the problem. *Diabetes Care* 1998; 21 (3): 11.
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. Standards of specialized diabetes care; 8th ed. Moscow: UP Print; 2017; 20(1S): 11-3. (in Russian)
4. Hortensius J, Kleefstra N, Houweling S.T., van der Bijl J.J. Gans R.O.B., Bilo H.J.G. What do professionals recommend regarding the frequency of self-monitoring of blood glucose? *Netherlands Journal of Medicine*. 2012; 70(6): 287-91.
5. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendation (Position Statement). *Diabetes Care*. 2001; 24 (1): 33-55.
6. Hirsch I.B., Brownlee M. Beyond hemoglobin A1c-need for additional markers of risk for diabetic microvascular complications. *The Journal of the American Medical Association*. 2010; 303(22): 2291-2.
7. Stratton I.M., Adler A. I., Neil H.A. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes

- (UKPDS 35). Prospective observational study. *BMJ*. 2000: 321 - 405.
8. Daneman D., Wolfson D.H., Becker D.J. Factors affecting glycosylated hemoglobin values in children with insulin – depended diabetes. *Pediatr*. 1981; 99-107.
9. Drash A.L., Kingsley L.A., Dofit B. Observation on the effects of changing therapeutic strategies on metabolic status and microvascular complications in IDDM. *Pediatr. Adolesc Endocrinol*. 1988; 17-20.
10. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Variability in the relationship between mean plasma glucose and HbA1c: implications for the assessment of glycemic control. *Clinical Chemistry*. 2007; 53(5): 897-901.
11. Clinical chemistry. Kaplan L.A., Pesce A.J., eds. New York., 1986.
12. Koenig R.J., Peterson C.M., Jones R.L. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med* . 1976; 295 – 417.
13. Gabbay K.H., Hasty K., Breslow J.L. Glycosylated hemoglobins and long – term blood glucose control in diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 1977; 44-85.
14. [http:// www.ngsp.org/prog/index.html](http://www.ngsp.org/prog/index.html) (accepted July 25, 2007)
15. Verшинina M. G., Steriopolu N.A., Isaeva O.M., Choice of analytical system for determination of glycated hemoglobin . *Laboratornaya sluzhba*. 2018; 3: 58-9. (in Russian)
16. Bunn H.F. Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. *Diabetes* . 1981; 30-61.
17. Factors that Interfere with HbA1c Test Results. NGSP. Accessed July 09, 2018. <http://www.ngsp.org/factors.asp>.
18. Eberentz-Lhomme C., Ducrocq R., Intrator S.: Haemoflobinopathies: A pitfall in the assessment of glycosylated hemoglobin by ion-exchange chromatography. *Diabetologia*. 1984; 27-39.
19. Renata Palerari, Andrea Mosca: Standardization of the HbA₂ assay/ *The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2018; 29 (4): 298-302.
20. Molinaro R. J. Targeting HbA1c: standardization and clinical laboratory measurement. *Med. Lab. Obs.*, 2008; 1: 10-9.

Поступила 10.03.19

Принята к печати 25.06.19