

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ОЦІНКА ВПЛИВУ СУПУТНІХ ЗАХВОРЮВАНЬ НА РІВНІ ВИЗНАЧЕННЯ ГЛІКОВАНОГО ГЕМОГЛОБІНУ В ОСІБ З ДІАГНОЗОМ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2

Мороз В.А., Тимченко Ю.В., Алі Ібрахім Саєгх

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна.

vl_moroz@yahoo.com

Анотація. З метою визначення поширеності та значущості впливу супутніх захворювань та станів на глікемічний контроль пацієнтів із цукровим діабетом типу 2 було проаналізовано 130 історій хвороб спеціалізованого стаціонару. Аналіз документації включав виявлення захворювань та станів, які могли прямо або опосередковано впливати на рівень HbA_{1c} у крові пацієнта. Було виявлено наявність такої патології або стану у 39 пацієнтів (30,0% контингенту). При цьому у 24-х вони впливали у бік помилкового заниження, а у 15, навпаки, помилкового завищення. Обговорюються кількісні значення можливої похибки аналізу як результат таких впливів. Вказується необхідність більш ретельного планування курсу лікарської терапії пацієнтів із цукровим діабетом типу 2, зокрема з урахуванням можливості похибок вимірювання.

Ключові слова: цукровий діабет типу 2, глікований гемоглобін, залізодефіцитна анемія, хронічна крововтрата, гіперхолестеринемія, гемоглобінопатія.

Вступ. В даний час цукровий діабет є глобальною загальносвітовою епідемією, що створює серйозні медико-соціальні проблеми і додаткову смертність працездатного населення в усіх країнах. За останніми оцінками, поширеність захворювання у всьому світі близько 538 мільйонів дорослих (після 20 років), а прогнози вказують на суттєве збільшення до 643 мільйонів уже до 2030 року. Безперечно, що пандемія КОВІД-19 внесла певні корективи, але є й обґрунтовані прогнози збільшення хворих до 2045 року до 783 мільйонів. Розбіжності у цифрах виникають переважно через відмінності оцінки кількості недіагностованих випадків діабету, на які припадає приблизно 30-40% від загальної кількості зареєстрованих хворих у різних країнах. Національне обстеження здоров'я та харчування США у 2006 році з використанням визначення рівня глюкози у плазмі натщесерце (РГП) та двогодинного тесту на толерантність до глюкози (ТТГ) оцінили загальну поширеність діабету на рівні 12,9% серед дорослого населення. Що в масштабах країни становило приблизно 40 мільйонів людей. А кількість офіційно зареєстрованих пацієнтів на той же час становила

близько 24 мільйонів. Тобто 16 мільйонів осіб (40% кількості хворих на цукровий діабет) залишилися недіагностованими. У дослідженні 2016 року поширеність цукрового діабету типу 2 (ЦД2) серед дорослого населення США визначено у 8,6%, що відповідає 21 млн осіб. І додатково ще 1,3 мільйона дорослого населення складає цукровий діабет 1 типу (0,55% населення). Цілком імовірно, що ці цифри значно недооцінюють частку недіагностованих випадків [1, 2].

Виникнення судинних ускладнень в осіб із ЦД2, таких як ретинопатія, нефропатія, погіршення перебігу серцево-судинних захворювань та інших тісно пов'язане із досягнутим рівнем глікемічного контролю. Однак моніторинг загального прогресування ЦД2 являє собою складний процес, який включає рішення різних проблем, що виходять за рамки контролю глікемії. Отже, дуже важливо мати довгостроковий глікемічний контроль, який може допомогти у призначенні відповідної терапії та прогнозуванні ймовірності таких ускладнень. Приблизно п'ятнадцять років тому використання тесту на HbA1c крові у якості такого стало основою фундаментальних терапевтичних рішень у цьому напрямі. Тим не менш, раніше використовувані для цієї мети тести РГП та/або ТТГ, як і раніше, зберігають своє значення. У той же час оцінка рівня HbA1c має певні нюанси, пов'язані з індивідуальними особливостями пацієнта, супутніми захворюваннями, прийомом лікарських препаратів та деякими іншими факторами. Це пов'язано з самою природою утворення глікованого гемоглобіну. Простіше кажучи, ці впливи або умови можуть істотно змінити біохімічні процеси, що беруть участь в утворенні, розпаді та виведенні HbA1c, що призводить до можливих хибнопозитивних або хибнонегативних результатів. У деяких публікаціях з цього приводу можлива похибка визначення рівня HbA1c у крові у той чи інший бік оцінюється у 10-13% і навіть більше. При цьому загальновизнаною та клінічно значущою зміна цього показника вважається в районі 0,5%, що лише трохи перевищує 8%. У зв'язку з цим згадані фактори впливу можна оцінювати як суттєвий ризик для пацієнтів, що підвищують ймовірність декомпенсації перебігу ЦД та розвитку ускладнень [3, 4].

У світі робляться зусилля щодо стандартизації методів аналізу. Однак, наприклад, використання високоефективної рідинної хроматографії у лабораторних методах досліджень не є повсюдно доступним. Як і багатьох інших, які мають кращу відтворюваність та достовірність у різних умовах. Отже, можливість помилки в методі визначення і, що важливіше, невизначеність, пов'язана з її величиною, є реальною загрозою для досягнення оптимальної компенсації течії ЦД2. У ширшому контексті цю проблему вперше було визнано

у 2009 році за результатами спеціального спільного міжнародного дослідження. А надалі підтверджена в інших корпоративних дослідженнях [1, 5].

Мета дослідження. Метою нашого дослідження було визначення поширеності та значущості впливу різних супутніх захворювань та станів на визначення HbA1c у крові. Що, таким чином, могло порушити глікемічний контроль у хворих на ЦД2 в умовах спеціалізованого стаціонару. Наша увага була зосереджена саме на виявленні потенційно хибних показників концентрації HbA1c у крові, виключаючи з розгляду технічні питання та ймовірні методичні помилки.

Матеріали та методи. У нашому дослідженні ми ретроспективно проаналізували медичні карти 130 пацієнтів із ЦД типу 2, серед яких були 80 жінок та 50 чоловіків, віком від 44 до 70 років (середній вік $52 \pm 2,14$ роки). Ці пацієнти проходили лікування в медичному центрі місті Тріполі (Лівія). У всіх учасників був діагностований ЦД2, що спостерігався протягом щонайменше 3 років. Особливу увагу приділяли наявності супутніх захворювань і станів, які могли прямо чи опосередковано вплинути на рівень HbA1c, що визначався. Аналізувалися також лікарські препарати, які приймалися, їх специфічні фармакологічні особливості, тривалість прийому та дозування, оскільки деякі з них потенційно могли виявити таких вплив. Також порівнювали ці результати з характером протікання і ступенем компенсації ЦД2, оцінюючи ризики можливої похибки визначення рівня HbA1c крові.

Рівень HbA1c у крові визначали методом іонообмінної вискоефективної рідинної хроматографії на автоматичному аналізаторі (D-10, Bio-Rad Laboratories Inc., США) та (у більшості випадків) імунотурбодиметричним методом на аналізаторі Quo-Lab, EKF Diagnostics, Німеччина. Усі пацієнти дотримувалися дієтичних рекомендацій, що наголошували на споживанні переважно вуглеводів із повільним засвоюванням, контрольованому споживанні жирів і білків, а також регулярну фізичну активність. Пацієнти з некомпенсованими формами ЦД2, суттєвими загостреннями системних захворювань або ті, хто отримував інсулін та демонстрували низький рівень компенсації (згідно з медичною документацією), були виключені з дослідження.

Результати та обговорення. Аналіз контингенту пацієнтів показав, що серед літніх пацієнтів (старше 65 років) було включено 17 осіб (13,1% пацієнтів). Всього в групу віком 60+ увійшло 48 хворих, що складало 36,9% досліджуваних. Найбільшу за чисельністю становили пацієнти у віці 51-60 років – 63 (48,5%), а до 50 років включно – 19 (14,6%).

У 39 пацієнтів (30,0% досліджуваної популяції) ми спостерігали супутні захворювання та стани, які потенційно були здатні призвести до хибного визначення рівня HbA1c у крові. Зокрема, у 24 пацієнтів були виявлені фактори, які могли занижувати цей показник, тоді як у 15 пацієнтів були виявлені такі, що могли хибно його переоцінювати. Так, у семи пацієнтів із ознаками хронічної крововтрати через наявність дивертикулів, пептичних виразок, поліпів товстої кишки та геморою, рівень HbA1c крові схилився до зниження. Це було пов'язано з фізіологічно скороченою тривалістю життя еритроцитів. При цьому наявність дефіциту сироваткового заліза встановлено лише у двох випадках. Тест HbA1c вимірює процес глікації гемоглобіну протягом усього періоду життя еритроцитів, який зазвичай становить близько 120 днів. Однак в умовах хронічної крововтрати цей термін життя скорочується. Наприклад, якщо тривалість життя скорочується до 90 днів, існуючий метод може занижувати рівень глікації на 25%, показуючи лише 5,3% замість фактичних 7%. Подібні фізіологічні механізми впливу на цей показник спостерігаються при гемолітичній анемії, вагітності, малярії та тяжкій хронічній нирковій недостатності. Деякі дослідники для таких пацієнтів пропонують розглядати альтернативну лабораторну діагностику, таку як вимірювання рівня глікованого сироваткового протеїну або глікованого альбуміну [4, 6].

Іншим потенційним джерелом значної помилки у визначенні рівня глікемії є наявність гемоглобінопатій, зокрема таласемії та серповидно-клітинної анемії, які поширені в країнах Північної Африки. У нашому дослідженні ми не спостерігали пацієнтів із цими захворюваннями. А загальна частота аномальних гемоглобінів серед корінного населення у Лівії оцінюється приблизно в 0,37%. Тобто, дуже низька. Що опосередковано підтверджує наші висновки. Однак такі патології часто зустрічаються в Азербайджані (до 10-12% населення) і Дагестані (5-7%), а також в деяких інших регіонах світу. У пацієнтів з гемоглобінопатіями тривалість життя еритроцитів на 20-35% нижче середнього, що потенційно може призвести до зниження рівня HbA1c у крові [7].

Пацієнти з хронічними захворюваннями печінки, такими як хронічний гепатит, стеатогепатоз і цироз, були включені в групу патологій, що потенційно спроможні занижувати результати тесту на рівень HbA1c в крові. Прийнято вважати, що у таких хворих також суттєво знижується тривалість життя еритроцитів і надмірно активізується процес еритропоезу. Крім того, передбачається, що існуюче порушення фізіологічного накопичення глюкози в печінці сприяє такій помилці. Саме через зменшення активності печінкового

сегмента глікації гемоглобіну. Однак у цьому питанні все ще є загальна невизначеність серед науковців, оскільки логічне пояснення нормального рівня HbA1c у пацієнтів із тяжкою патологією печінки на тепер відсутнє. Незважаючи на це, багато авторів припускають, що оральний глюкозотолерантний тест (ТТГ) є найбільш оптимальним методом контролю рівня глюкози у цих пацієнтів. До цього слід додати, що окремі дослідження показують, що печінкова недостатність самостійно дає «токсичний» ефект на острівці підшлункової залози, що призводить до вторинної дисфункції β -клітин. Це спонукало деяких авторів ввести поняття «гепатогенного діабету» в осіб без справжнього діабету. У нашому дослідженні у двох хворих була початкова форма цирозу (за шкалою Чайлда-П'ю) без ознак печінкової недостатності [8, 9].

Ще п'ять пацієнтів досліджуваного контингенту мали нефропатії з незначним або помірним зниженням швидкості клубочкової фільтрації, що потенційно могло призвести до завищення рівня HbA1c через мікросудинні зміни нирок. Однак думки в літературі щодо характеру та масштабів цієї помилки суперечливі. У той час як одні автори пов'язують похибку у визначенні глікемічного рівня зі зміненою функцією нирок, інші пов'язують її з нирковою анемією, яка зазвичай присутня при цій патології, споживанням еритропоєтину, діалізом та іншими факторами. Більшість приходять до висновку, що ниркова недостатність зі значними змінами фільтраційної функції нирок призводить до помилкового завищення рівня глікованого гемоглобіну. Глікований альбумін вважається більш надійним індикатором глікемічного контролю при цьому стані, але необхідні подальші дослідження для з'ясування його ролі у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю та діабетом типу 2 [4, 8].

У чотирьох пацієнтів з нашого дослідження спостерігали гіперхолестеринемію, що проявлялася підвищенням рівня холестерину вище 4,0 ммоль/л або 155 мг/дл. Лікування цього стану залежить від категорії ризику, що визначається п'ятьма діапазонами підвищення концентрації ліпопротеїнів низької щільності. Однак механізм, за допомогою якого рівень HbA1c хибно знижується в осіб із цим синдромом, до кінця не вивчений, незважаючи на детальний опис у літературі. Припускають, що певну роль відіграє зниження активності сироваткової ліпази, яка безпосередньо впливає на концентрацію ліпопротеїнів, а також ступінь інсулінорезистентності. Остання сама по собі є ключовою ознакою цукрового діабету типу 2. Важливо підкреслити, що високий рівень тригліцеридів у крові (>1000 мг/дл) може хибно підвищити рівень HbA1c [2, 10].

Здійснений аналіз також виявив фактор, що може призвести до завищення рівня HbA1c в крові у одного пацієнта, якому приблизно два місяці тому було зроблено переливання крові. Наявність нормальних еритроцитів у кровотоку може впливати на рівень HbA1c протягом усього періоду життя цих формених елементів, який становить до трьох місяців. Взагалі серед пацієнтів із хибно підвищеним рівнем HbA1c у більшості була залізодефіцитна анемія без ознак хронічної крововтрати, що призвело до подовження тривалості життя еритроцитів. Попередні публікації демонструють збільшення тривалості життя еритроцитів при цьому типі анемії приблизно на 15%. Хоча в літературі стверджується, що внесок цього фактору в завищення рівня HbA1c є незначним, розрахунки показують, що 10-денне збільшення тривалості життя еритроцитів може призвести до помітного збільшення концентрації його з 6,0% до 6,5%, що може значно вплинути на контроль глікемії в окремих випадках. Крім того, залізодефіцитна анемія пов'язана зі збільшенням рівня малонового діальдегіду, який безпосередньо підвищує швидкість глікації гемоглобіну. Цей ефект спостерігається навіть без впливу препаратів заліза. А прямий вплив солей заліза на рівень HbA1c у крові добре відомий. Зараз серед найбільш обізнаних авторів є консенсус, що в осіб із тяжким ступенем залізодефіцитної анемії перед вимірюванням HbA1c необхідна компенсація дефіциту заліза [6, 7]. Під час наших спостережень виявлено, що 10 пацієнтів мали лише субклінічний або легкий ступінь анемії, а двоє помірний. І жоден із них не приймав препарати заліза на момент визначення рівня HbA1c в крові.

У двох пацієнтів з хронічним алкоголізмом в анамнезі також були виявлені фактори впливу, які могли призвести до хибного завищення рівня HbA1c крові. В доступній літературі існує думка, що це явище пов'язане не з якоюсь конкретною функцією організму, а скоріше з прямим впливом алкоголю. У таких випадках також підвищується чутливість тканин до інсуліну, що призводить до сповільнення жирового обміну. Ці ефекти зберігаються в осіб, які регулярно вживають алкоголь протягом 1-2 років. Однак останні публікації про помірне та хронічне вживання алкоголю особами з ЦД2 дали суперечливі висновки. Наприклад, репрезентативне дослідження за участю 38 564 пацієнтів продемонструвало, що вживання алкоголю насправді знижує рівень HbA1c в крові. Зокрема, серед осіб, які вживають 2-2,9 стандартні дози на день, рівень HbA1c знизився майже на 0,5%. Одна доза алкоголю еквівалентна 45 мл горілки або 400 мл пива. Враховуючи, що зниження рівня HbA1c на 1% пов'язане зі зниженням ризику будь-якої кінцевої точки, пов'язаної з діабетом, на 21% та

зниженням ризику мікросудинних ускладнень на 37%, автори дослідження припускають, що ці механізми потребують подальшого дослідження [8, 11].

Ми також ідентифікували одного пацієнта зі стійкою гіпербілірубінемією при 4-6 мг/дл, що, можливо, вказує на синдром Жильбера. Для таких випадків існує поширена думка, що помилка вимірювання HbA1c пов'язана з впливом білірубіну на хімічну реакцію, яка використовується для визначення його рівня (помилки технічного аналізу). Однак Farasat T. et al. [21] виявили достовірну кореляцію між рівнями HbA1c і рівнями білірубіну в крові ($r=0,7$) навіть при помірних концентраціях білірубіну в крові. Тим не менш, загальновизнано, що хибне підвищення визначеного рівня HbA1c є значущим лише тоді, коли концентрація білірубіну в крові досягає 20 мг/дл або вище [4, 9].

Висновки.

1. У досліджуваній групі 39 пацієнтів із діабетом типу 2 (30,0%) мали супутні захворювання та стани, які потенційно могли хибно вплинути на визначені рівні HbA1c у крові. У 24 з цих випадків ці фактори призвели до заниження показника (такі як хронічна крововтрата, захворювання печінки, нефропатія, гіперхолестеринемія тощо), тоді як у 15 випадках вони сприяли завищенню (залізодефіцитна анемія, гіпербілірубінемія та ін.).

3. Враховуючи високу поширеність різноманітних клінічних факторів, включно з супутніми захворюваннями та станами, які потенційно можуть впливати на достовірний рівень HbA1c у крові у пацієнтів із цукровим діабетом типу 2, необхідно ретельно планувати подальший курс їх медикаментозного лікування. У ряді випадків доцільно розглянути питання про застосування додаткових або альтернативних методів вимірювання.

Література

1. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021 / K. Ogurtsova, L. Guariguata, N. C. Barengo et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022. Vol 183: 109118.
2. American Diabetes Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2012. Vol 35, Suppl 1. S. 64-71.
3. Moroz V. A., Grintsov E. F. Clinical and pharmaceutical analysis features of oral hypoglycemic medications usage at patients with diabetes mellitus type 2. *Eksperimentalna i klinichna medytsyna.* 2016. Vol. 70, no. 1. P. 52-58.
4. Ciaccio M. Introduction of glycated albumin in clinical practice. *J Lab Precis Med.* 2019. Vol 4: 28.

5. International Expert Committee International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009. Vol 32. P. 1327-1334.
6. The Effect of Iron Replacement Therapy on HbA1c Levels in Diabetic and Nondiabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / AlQarni, A.M.; Alghamdi, A.A.; Aljubran, H.J. et al. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 7287.
7. Klonoff D. C. Hemoglobinopathies and Hemoglobin A1c in Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2020. Vol 14, no. 1. P. 3-7.
8. The usefulness of glycated albumin in patients with diabetes and renal disease: a scoping review / F. C. Chume; L.G. Schiavenin; P. A. C. Freitas et al. *J Lab Precis Med*. 2022. Vol 7: 12 .
9. Kumar R. Hepatogenous Diabetes: An Underestimated Problem of Liver Cirrhosis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018. Vol 22, no. 4. P. 552-559.
10. Association between glycated hemoglobin (HbA1c) and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus at a tertiary care hospital: a retrospective study / S. H. Alzahrani, M. Baig, M. M. Aashi et al. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019. Vol 12. P. 1639-1644.
11. Hong J. W. Association between Alcohol Intake and Hemoglobin A1c in the Korean Adults: The 2011-2013 Korea National Health and Nutrition Examination Survey / J. W. Hong, J. H. Noh, D. J. Kim. *Plos one*. 2016. Vol 11, no. 11): e0167210.

ФОРМУВАННЯ ЕКОЛОГІЧНОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ – НЕВІД’ЄМНА СКЛАДОВА ЕКОЛОГІЧНОЇ ОСВІТИ

Малишев В.В., Коваленко В.В, Хмара В.О.

Приватний заклад вищої освіти «Міжнародний Європейський Університет»,

Київ, Україна

viktor.malyshev.igic@gmail.com

Анотація. У статті розглядаються особливості формування екологічної компетентності як важливої складової екологічної освіти та створення спецкурсу для студентів інженерних та медичних спеціальностей.

Ключові слова: екологічна компетентність, спецкурс, інженерія, медицина.

Вступ. Актуальним завданням сьогоденної освіти є підготовка конкурентоспроможної особистості, яка здатна до сприйняття глобалізаційних та інтеграційних процесів, до функціонування у нових соціально-економічних та