

ДИАГНОСТИРОВАНИЕ НЕКОМПЕНСИРОВАННЫХ ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ПО СОДЕРЖАНИЮ ГЛИКИРОВАННОГО ФИБРИНОГЕНА ПЛАЗМЫ КРОВИ

В.П. Калиман

*Харьковский национальный
медицинский университет,
г. Харьков*

e-mail: Kaliman.V@mail.ru

В статье обсуждается возможность диагностирования некомпенсированных гипергликемических состояний у беременных с сахарным диабетом по содержанию гликированного фибриногена плазмы крови.

Ключевые слова. Сахарный диабет, диабет у беременных, гипергликемия, гликированные белки.

Сахарный диабет (diabetes mellitus) – хроническое полиэтиологическое эндокринно-обменное заболевание, обусловленное абсолютной или относительной недостаточностью инсулина.

В 2000 году в мире было зарегистрировано 150 млн. человек больных сахарным диабетом. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2025 году ожидается увеличение числа больных сахарным диабетом до 300 млн. человек, то есть в два раза больше чем было зарегистрировано в 2000 году. Ежегодный прирост больных сахарным диабетом на Земном шаре, по данным ВОЗ, составляет от 3,6 до 5 млн. человек. Несложные математические расчеты позволяют определить, что каждые пять минут в мире регистрируется новый случай сахарного диабета. При этом отмечается прогрессивное увеличение заболеваемости сахарным диабетом среди молодых женщин репродуктивного возраста, что не может не вызывать беспокойства национальной системы здравоохранения. Беременность у таких женщин, протекающая на фоне некомпенсированного углеводного обмена, является опасной как для матери, так и для плода. Перинатальная смертность при беременностях, осложненных сахарным диабетом, в особенности, с некомпенсированным углеводным обменом, остается крайне высокой и составляет, по данным разных авторов, от 3 до 15% [1,2]. У беременных при некомпенсированном углеводном обмене, отмечается высокая частота возникновения спонтанных аборт; врожденных пороков развития плода; часто развиваются отягощенные гестозы во второй половине беременности; значительно чаще наблюдаются инфекции мочеполовых путей и часто развивается др. патология [3-5]. Исследования, проведенные в Великобритании и опубликованные в журнале «British Medical Journal» показали, что у беременных с сахарным диабетом на фоне некомпенсированного углеводного обмена риск рождения детей с врожденными пороками развития увеличивается до 10-ти раз и в 5-ть раз выше риск пренатальной смертности по сравнению с беременностями с компенсированным углеводным обменом. Отсюда не вызывает сомнений, что беременность протекающая у женщин с сахарным диабетом, особенно при некомпенсированном углеводном обмене, часто приводит к значительной акушерской и перинатальной патологии. Поэтому все беременные с сахарным диабетом, особенно с некомпенсированным углеводным обменом, подлежат диспансерному наблюдению и адекватному клинико-лабораторному мониторингованию.

В настоящее время одним из распространенных и доступных методов диагностирования некомпенсированных гипергликемических состояний является показатель гликированного гемоглобина крови. Однако данный метод далеко не всегда объективно отражает полиморфизм метаболических нарушений происходящих в организме женщины во время беременности [3,6,7]. Помимо того, гликированный гемоглобин является долгоживущим белком, и он не может служить объективным показателем динамических изменений углеводного обмена у обследуемых женщин при подборе гипогликемической терапии. Все это значительно снижает диагностическую ценность и ограничивает клиническое использование лабораторного метода определения гликированного гемоглобина в акушерской практике.

Цель исследования.

Целью данного исследования было: изучение в клиническом эксперименте возможности использования в практической акушерской практике лабораторно-диагностического авторского метода, на который получен Патент Украины № 20167 [8], и освоение клинического применения в акушерской практике методических рекомендаций «Клініко-біохімічна діагностика глікемічних станів за рівнем глікованого фібриногену крові» [15] с целью раннего объективного диагностирования некомпенсированных гипергликемических состояний у беременных с нарушенным углеводным обменом для последующего назначения и оперативного подбора адекватной гипогликемической терапии, с целью предотвращения перинатальной и акушерской патологии.

Материалы и методы.

Принимая во внимание, что процесс гликирования белка зависит исключительно от наличия в нем свободных аминогрупп, количества ациклической формы редуцирующего моносахарида и длительности контакта с ним протеина, единственным переменным и определяющим фактором, отвечающим за степень гликирования белка, является содержание в биологической среде ациклической формы глюкозы и время контакта с ней протеина.

Неэнзиматическое гликозилирование (гликирование) белка – это биохимическая реакция присоединения моносахарида к протеину с последующим превращением образовавшегося соединения в стабильную кетаминную группу, протекающая без участия ферментов, так называемая реакция альдольной конденсации. Такая реакция впервые была описана L. Maillard (Л. Мэйллардом) в 1913 году.

Схематично процесс перехода белка в стабильное кетоаминовое соединение наглядно представлен на рис. 1.



Рис. 1. Преобразование протеина в кетамин через лабильный альдимин

Учитывая вышесказанное и то, что высокоспецифичным белком к альдегидной форме глюкозы и высоко доступным биологическим материалом является фибриноген плазмы крови, который имеет короткий и четко ограниченный, тремя – четырьмя сутками, период жизни, высокое родство к неферментообусловленным реакциям и ограниченную чувствительность к сопутствующим редуцирующим веществам крови был выбран этот биологический материал. Помимо этого, используя разработанный авторский метод определения гликированного фибриногена плазмы крови [8], и методические рекомендации «Клинико-биохимическая диагностика некомпенсированных гипергликемических состояний» [15] в условиях парктического здравоохранения можно количественно определить и лабораторно выделить исключительно кетоаминовые соединения фибриногена плазмы крови. На способ определения гликированного фибриногена плазмы крови у больных сахарным диабетом получен Патент Украины № 20167 [8].



Под наблюдением находилось 28 женщин в сроке беременности от 6 недель до 32 недель, которые состояли до настоящей беременности на диспансерном учете по поводу сахарного диабета.

Контрольную группу составили 10 условно здоровых женщин аналогичного возраста и срока беременности.

У всех беременных, находящихся под наблюдением, исходно определялась тощаксовая глюкоза крови, гликированный гемоглобин и гликированный фибриноген плазмы крови.

Определение содержания гликированного фибриногена плазмы крови производилось по авторскому методу [8] на который получен Патент Украины № 20167 и в соответствии с методическими рекомендациями «Клинико-биохимическая диагностика некомпенсированных гипергликемических состояний» [15].

Определение гликированного гемоглобина проводилось по модифицированному методу на стандартных наборах компании "Диабет-тест" [16].

Глюкозу крови определяли глюкозооксидантным методом (кат.№НРО09,02) на наборах ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика».

Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили при помощи программы Excel [17].

Полученные результаты и их обсуждение.

Проведенные исследования показали, что в группе условно здоровых женщин, у которых беременность протекала без патологии, показатель тощаксовой глюкозы крови, гликированного гемоглобина и гликированного фибриногена плазмы крови не выходили за пределы физиологической нормы. Так, например, глюкоза крови натощак у всех женщин в контрольной группе с физиологической протекающей беременностью не превышала 5,5 ммоль/л. Показатель гликированного гемоглобина находился на цифрах не превышающих физиологическую норму в 6,5%. У всех обследованных женщин, в контрольной группе, показатель гликированного фибриногена плазмы крови на этапе образования стабильного кетоаминового соединения не превышал 2,0 ммоль/л.

Аналогичные заборы и исследования биологического материала, проведенные в группе женщин, беременность у которых протекала на фоне сахарного диабета, показали, что тощаксовая глюкоза крови не превышала физиологическую норму только у 8 беременных. Показатель гликированного гемоглобина находился в пределах физиологической нормы только у 5-ти беременных, в то время как у 20-ти беременных показатель гликированного гемоглобина превышал физиологическую норму в 1,5 раза и более. Содержание гликированного фибриногена в плазме крови у беременных с сахарным диабетом после образования стабильного кетоаминового соединения, превышал физиологическую норму у всех женщин, находящихся под нашим наблюдением и обследованием.

Содержание гликированного фибриногена плазмы крови у беременных с сахарным диабетом после образования стабильного кетоамина и у здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью наглядно представлены в табл. 1.

Таблица 1

Содержание гликированного фибриногена плазмы крови у беременных с физиологически протекающей беременностью и у беременных с сахарным диабетом

Показатель	Практически здоровые беременные	Слабая степень компенсации углеводного обмена	Некомпенсированный углеводный обмен
Гликированный фибриноген плазмы крови	≤ 0,04 мкмоль/10мг	0,045 – 0,075 мкмоль/10мг	≥ 0,075 мкмоль/10мг

Проанализировав полученные результаты клинических исследований, было определено, что содержание гликированного фибриногена плазмы крови и гликированного гемоглобина у беременных с сахарным диабетом достоверно превышают анало-



гичные показатели у здоровых беременных ($p < 0,05$), у которых беременность физиологически протекает на фоне компенсированного углеводного обмена.

Отмечалась высокая степень корреляции ($r > 0,9$; $p < 0,05$) содержания гликированного фибриногена плазмы крови и гликированного гемоглобина у беременных с сахарным диабетом, значительно более выраженная у женщин, беременность у которых протекает на фоне некомпенсированного углеводного обмена ($r > 0,97$; $p < 0,02$). Коэффициент корреляции между гликированным фибриногеном плазмы крови и гликированным гемоглобином равнялся $r = 0,97$.

В группе беременных с сахарным диабетом, находящихся в режиме интенсивной гипогликемической терапии, отмечалось достоверное прогрессивное снижение концентрации гликированного фибриногена в плазме крови с четкой корреляцией между уровнем гликемии натощак и количеством гликированного фибриногена (на этапе образования кетоаминового соединения) в плазме крови ($r = 0,9$ при $p < 0,05$) и общим клиническим улучшением физиологического состояния.

Отмечалась аналогичная тенденция и по показателю гликированного гемоглобина, но значительно менее выраженная и менее достоверная.

Позитивный эффект авторского метода [8] и методических рекомендаций [15], отработанного нами в клиническом эксперименте, обусловлен тем, что на процесс гликирования фибриногена плазмы крови не влияют многочисленные сопутствующие редуцирующие факторы такие как: гемолиз, курение, уремия, беременность и многое другое.

Количественное определение короткоживущего высокоспецифичного протеина, на этапе образования кетоаминового соединения, позволяет клиницисту адекватно и оперативно оценить структурно-метаболические нарушения углеводного обмена у беременных с сахарным диабетом и рационально динамично скорректировать гипогликемическую терапию.

Таким образом, для практического здравоохранения разработан и предложен высокоспецифичный информативный ретроспективный лабораторно-диагностический метод (способ) диагностики структурно-метаболических нарушений углеводного обмена у беременных с сахарным диабетом за короткий и четко ограниченный период времени – от 72 до 92 часов (трое-четверо суток), а использование в клинической практике методических рекомендаций «Клинико-биохимическая диагностика некомпенсированных гипергликемических состояний» [15] позволит избежать многие перинатальные осложнения у беременных с сахарным диабетом.

Проанализировав полученные результаты данных клинических и лабораторных исследований и данные других исследований [9-14], а так же руководствуясь клинико-диагностическими потребностями практикующего врача (в частности врача акушера-гинеколога, врача-эндокринолога) и задачами прикладной медицины, можно сформулировать следующие выводы и практические рекомендации для практикующего врача акушера-гинеколога и врача-лаборанта.

Выводы.

Определение гликированного фибриногена плазмы крови исключительно на этапе образования стабильного кетоаминового соединения позволяет диагностировать нарушение углеводного обмена у беременных с сахарным диабетом, у которых тощачковая глюкоза крови находится в пределах физиологической нормы.

Количественное определение гликированного фибриногена плазмы крови, исключительно на этапе образования стабильного кетоамина и гликированного гемоглобина у беременных с сахарным диабетом, позволяет оценить степень структурно-метаболических нарушений углеводного обмена и своевременно корректировать гипогликемическую терапию, направленную на нормализацию структурно-метаболических процессов углеводного обмена в организме беременной.

Учитывая то, что период жизни фибриногена плазмы крови составляет всего 3-4 суток или 72-92 часа, коррекцию гипогликемической терапии можно производить в сжатые сроки, не дожидаясь развития акушерской и перинатальной патологии.



Литература

1. Арбатская Н.Ю., Демидова И.Ю. Сахарный диабет типа 1 и беременность. "Consilium medicum", том 5, №9, 2003 г., стр. 3-7.
2. Арбатская Н.Ю. Сахарный диабет 1 типа и беременность. Фарматека. 2002. № 5. С. 30-36.
3. Балаболкин М.И., Клебанова ЕМ., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Руководство для врачей. М: Медицина, 2005. – 512 с.
4. Bakker S.J., Gansevoort R.T., Stuveling T.M. et al. Microalbuminuria and C-reactive protein. *Curr. Hypertens. Rep.* 2005. 7(5): 379-384.
5. The Diabetes and Pregnancy Group, France. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care.* 2003. 26:2990-2993.
6. Ограничение возможностей хроматографического определения гликированного гемоглобина при сахарном диабете в присутствии аномальных гемоглобинов. Пашинцева Л.П., Буданцева Т.А., Троицкая О.В., Орлова Е.В., Клещева Л.В. // Клиническая лабораторная диагностика. «Медицина» – 2001. № 7. С. 39-43.
7. Анализ колориметрического метода определения гликированного гемоглобина. Королев В.А., Головская Г.Г., Белокурченко В.П., Чимиричкина Н.И., Малахова О.Ю. // Клиническая лабораторная диагностика. «Медицина» – 2001. № 12. С.12-14.
8. Патент України № 20167. Калиман В.П., М'ясоєдов В.В., Жуков В.І. і др. Бюл. № 1. Д.п. 15.01.2007. Спосіб визначення глікованого фібриногену плазми крові у хворих на цукровий діабет.
9. Калиман В.П. Кетоамины в диагностике некомпенсированных гипергликемических состояний. Всероссийский конгресс «Диабет и почки». Москва, 17 мая 2009 – 20 мая 2009г. С. 33.
10. Калиман В.П. Роль гликированного гемоглобина и альбумина в диагностике гипергликемических состояний. Експериментальна та клінічна медицина. 2008, № 1. Стр. 53-55.
11. Калиман В.П., Паламарчук О.А. Структурно-метаболические основы диагностики и коррекции гестационного и сахарного диабета. Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Том 144, часть IV, 2008. С.128-129.
12. Калиман В.П. Диагностирование некомпенсированных гипергликемических состояний у беременных путем определения гликированного альбумина сыворотки крови. Ультразвукова пренатальна діагностика. № 25, 2008. С. 133-136.
13. Калиман В.П. Клинико-лабораторная диагностика некомпенсированных гипергликемических состояний. Ендокринна патологія у віковому аспекті. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Харків, 29-30 листопада 2007 р. С. 40-42.
14. Калиман В.П. Методология диагностирования некомпенсированных и субклинических форм сахарного диабета. Охорона здоров'я України № 1 «25», 2007, ст. 189-190.
15. Калиман В.П., Мясоєдов В.В. Калиман П.А. и др. «Клініко-біохімічна діагностика глікемічних станів за рівнем глікованого фібриногену крові». Методические рекомендации. Киев, 2008. С. 17.
16. Камышников В.С. Справосник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. С.734.
17. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – Киев, Моріон, 2000. – 320 с.

DIAGNOSING OF NONCOMPENSATED HYPERGLYCEMIC STATES IN PREGNANT WOMEN BY GLYCATED FIBRINOGEN DETECTION IN BLOOD PLASMA

V.P. Kaliman

*Kharkov National
Medical University,
Kharkov*

e-mail: Kaliman.V@mail.ru

In the article possibility of diagnosing of noncompensated hyperglycemic states in pregnant women suffering from diabetes mellitus by glycated fibrinogen detection of blood plasma.

Keywords: diabetes mellitus, gestational diabetes, glycated proteins, fibrinogen.