

Проблема диагностики гестационного сахарного диабета по уровню гликированного гемоглобина

Саприна Т.В., Тимохина Е.С., Ворожцова И.Н.

ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск
(ректор – академик РАМН В.В. Новицкий)

Цель. Оценить диагностическую чувствительность и специфичность определения гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) методом прямой иммунотурбидиметрии в качестве теста для выявления гестационного сахарного диабета (ГСД).

Материалы и методы. В результате скрининга в исследование включено 74 беременных женщин. Диагностика нарушений углеводного обмена проводилась двумя методами: с помощью перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ с 75 г глюкозы) и определением уровня HbA_{1c} .

Результаты. Определение гестационных нарушений углеводного обмена с помощью измерения HbA_{1c} иммунотурбидиметрическим методом является высокочувствительным методом при снижении диагностического уровня до 5,5%. Наличие анемии I-й степени у беременных женщин не оказывало значимого влияния на диагностическую ценность метода.

Заключение. Высокая чувствительность и специфичность метода определения HbA_{1c} для диагностики ГСД позволяет его применять, начиная с I триместра без учета традиционных факторов риска.

Ключевые слова: беременность, гестационный сахарный диабет, гликированный гемоглобин, чувствительность, специфичность

Glycated hemoglobin test: diagnostic difficulties in gestational diabetes

Saprina T.V., Timokhina E.S., Vorozhtsova I.N.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Aims. To determine sensitivity and specificity of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) test with direct immunoturbidimetry as a method to diagnose gestational diabetes (GD).

Materials and Methods. 74 pregnant females were recruited during initial screening. Glycemic disorders were diagnosed with two methods: oral glucose tolerance test with 75 g of glucose and glycated hemoglobin test.

Results. HbA_{1c} test with direct immunoturbidimetry is a highly sensitive method for diagnosis of glycemic disorders of pregnancy, provided that cut-off level is lowered to 5.5%.

Conclusion. Mild anemia was not found to have a significant impact on diagnostic value of HbA_{1c} test.

Keywords: pregnancy, gestational diabetes, glycated hemoglobin, sensitivity, specificity

На сегодняшний день достоверно установлен рост числа беременных женщин с нарушением углеводного обмена. Это обусловлено как увеличением заболеваемости сахарного диабета (СД) в популяции, так и улучшением качества диагностики [1]. По разным статистическим данным, гестационный СД (ГСД) осложняет от 0,15 до 11,6% всех беременностей и является наиболее частым нарушением обмена веществ у беременных, с которым встречаются как акушеры-гинекологи, так и эндокринологи [2].

Несмотря на актуальность проблемы, до настоящего времени отсутствуют однозначные подходы, касающиеся многих вопросов, связанных с диагностикой и терапией ГСД. Изменяющиеся со временем алгоритмы скрининга и терапии ГСД в России нашли свое отражение в разрабатываемых экспертами эндокринологами и регулярно публикуемых ЭНЦ Минздрава России «Алгоритмах специализированной медицинской

помощи больным сахарным диабетом». Рекомендуемым подходом в настоящее время является стратификация беременных женщин по группам риска и проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы пациенткам, попадающим в группу высокого риска. В России проводится 2-часовое исследование с 75 г глюкозы [3].

В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» в редакции 2003 г. скрининг основывался на факторах риска и рекомендовалось проведение ПГТТ с 50 г глюкозы только пациенткам с высоким и средним риском развития ГСД. В случае положительного теста проводился ПГТТ с нагрузкой 100 г глюкозы [4]. В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» редакции 2007 г. по-прежнему рекомендовалась стратификация беременных женщин по наличию факторов риска ГСД, но рекомендация проведения ПГТТ с 50 и 100 г глюкозы уже отсутство-

вала. Пациенткам, имеющим более 2 факторов риска, было рекомендовано проводить ПГТТ с 75 г глюкозы на 24–28-неделе беременности [5]. Логично вытекает из данной рекомендации то, что женщины, не имеющие факторов риска ГСД, остаются без внимания акушеров-гинекологов вплоть до конца 2 и начала 3 триместра беременности. Согласно алгоритму, представленному в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2009, 2011), значительное внимание уделяется только одному фактору риска – наличию ГСД во время предыдущей беременности. Кроме этого, впервые появилась рекомендация проводить скрининг на 16–18 неделе гестации [3]. Также впервые обращается внимание на то, что изолированная гипергликемия натощак не может быть отнесена к ГСД.

Вышесказанное определяет обоснованность дальнейшего изучения перспективных методов диагностики нарушений углеводного обмена у женщин с учетом специфики гормонально-метаболических изменений во время беременности. Существуют объективные и субъективные трудности исполнения существующего диагностического алгоритма. Во-первых, согласно наблюдениям акушеров-гинекологов, некоторых женщин пугает исследование с 75 г глюкозы, так как для этого необходима предварительная подготовка (10-часовое голодание), тест длится 2 часа, что требует безотлучного нахождения в медицинском учреждении, а также прием глюкозы может спровоцировать сильный приступ тошноты и даже рвоту. Кроме этого тошнота, вызванная приемом глюкозы, может затруднить диагностику раннего гестоза. Таким образом, встает вопрос о том, не является ли проведение 2-часового ПГТТ устаревшим и существует ли в настоящее время метод, который можно рекомендовать для замены данного теста у беременных женщин?

В настоящее время исследование гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) прочно вошло в практику врачей-эндокринологов, однако не все акушеры-гинекологи имеют четкое представление об определении, предназначении и методах определения HbA_{1c} .

Доказано, что общепризнанным показателем выраженности и степени компенсации нарушений углеводного обмена является уровень HbA_{1c} . Гликирование – неферментативный процесс, который протекает в течение всей жизни эритроцита (около 120 дней). Содержание HbA_{1c} имеет прямую корреляцию с уровнем глюкозы в крови и является интегральным показателем компенсации углеводного обмена на протяжении последних 60–90 дней. Скорость образования HbA_{1c} зависит от величины гипергликемии, а нормализация его уровня в крови происходит через 4–6 недель после достижения нормального уровня гликемии.

Для состояний, при которых имеет место изменение или нарушение скорости обновления эритроцитов, таких как беременность, гемолитическая или железодефицитная анемии (ЖДА), диагностика СД должна проводиться с использованием критериев определения

показателей гликемии. Ранее установленные критерии диагностики СД по показателям гликемии натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой по-прежнему остаются актуальными [6]. По данным ВОЗ, частота ЖДА у беременных колеблется от 21 до 89%. У подавляющего большинства беременных выявляется анемия легкой степени (75%) [7]. ЖДА беременных – состояние, обусловленное снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и депо в связи с большими его затратами на создание фетоплацентарного комплекса и перераспределением в пользу плода. Отношения между ЖДА и гестацией носят взаимоотношающийся характер. Беременность сама по себе предполагает возникновение железодефицитного состояния, поскольку является одной из важнейших причин повышенного потребления железа, необходимого для развития плаценты и плода. Основная часть железа (65%) находится в гемоглобине, меньше в миоглобине (3,5%). При ЖДА происходит снижение уровня железа и гемоглобина [8]. Но и HbA_{1c} представляет собой соединение гемоглобина и глюкозы. Таким образом, встает вопрос о достоверности исследования HbA_{1c} во время беременности. Кроме этого, прежде чем предложить исследование уровня HbA_{1c} как диагностического теста, необходима его стандартизация.

В настоящее время существует около 6 различных методов определения HbA_{1c} . 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 HbA_{1c} (NGSP – The National Glycohemoglobin Standardization Program), 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 вышеназванных 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%. При этом наблюдается тенденция к постоянному ужесточению данного критерия и, начиная с 2008 г., прогнозируется снижение CV до 3% [9].

В 2008 г. на базе лаборатории клинической биохимии ЭНЦ Минздрава России была проведена сравнительная оценка точности и воспроизводимости результатов, полученных с помощью основных используемых в нашей стране методов определения HbA_{1c} : ВЭЖХ (анализатор D10 «Био-Рад»); хроматография низкого давления (анализатор DiaStat «Био-Рад»); иммунотурбидиметрия (диагностический набор Tina-Quant HbA_{1c} Roche – исследования выполнялись на биохимическом анализаторе HITACHI 912); аффинная хроматография (диагностический набор «Диабет-тест»

Фосфосорб). Целью данной работы было сравнение результатов определения уровня гликированного гемоглобина, полученных разными методами. Среднее значение гликированного гемоглобина, полученное методом иммунотурбидиметрии (Tina-Quant HbA_{1c}) практически совпало с таковым, полученным референсным методом ВЭЖХ (анализатор D10), но при патологическом уровне HbA_{1c}, где наиболее высок риск развития осложнений и критически необходима точность, значения CV превысило принятые стандарты [9]. Для метода прямой иммунотурбидиметрии коэффициент вариации (CV) не превышает 5% [6].

В связи с этим нами было проведено исследование, целью которого являлось обоснование использования измерений HbA_{1c} методом прямой иммунотурбидиметрии в качестве диагностического инструмента для выявления ГСД с учетом наличия экстрагенитальной патологии (ЖДА). На основании полученных результатов обосновывали диагностический уровень HbA_{1c} для максимальной чувствительности теста.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе роддомов №2, №3, №4 г. Томска. В результате скрининга женщин на всех сроках гестации (сбор анамнеза, анкетирование, выявление факторов риска, проведение ПГТТ с 75 г глюкозы на разных сроках гестации) в исследование включено 74 беременных женщины с наличием одного или нескольких факторов риска, либо с верифицированным диагнозом ГСД. Среди пациенток впервые беременных было 6 (8,1%) женщин, повторнородящих – 68 (91,8%), медиана и интерквартильный размах возраста пациенток составил 28 (25,0–33,0) лет; среди них старше 30 лет – 36 (48,6%) женщин, старше 40 лет 7 (9,4%) пациенток. Отягощенный акушерский анамнез выявлен у 60(81%), соматическая патология определялась у 71(95,9%) пациентки. На момент выявления всем участницам проводилось исследование HbA_{1c} прямым иммунотурбидиметрическим методом (автоматический анализатор Hitachi 917). В течение беременности женщины находились под наблюдением врача-эндокринолога и получали необходимое лечение (диетотерапия или инсулинотерапия). Всеми пациентками подписано информированное согласие.

Обработка данных осуществлялась при помощи программы SPSS 11.5 for Windows. Для сравнения количественных признаков в независимых выборках использовался критерий Манна-Уитни, качественных признаков – критерий χ -квадрат. Уровень статистической значимости считался достигнутым при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика включенных в исследование беременных женщин приведена в табл. 1. Обращает внимание одинаково частое выявление пациенток с ГСД во всех триместрах беременности при

Таблица 1

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование	
Количество пациенток	n=74 (100)
Верифицирован ГСД при проведении ПГТТ с 75 глюкозы, n (%)	37 (50)
Отсутствует ГСД при проведении ПГТТ с 75 г глюкозы, n (%)	37 (50)
Средний возраст, лет	30,5±0,5
Обследование в I триместре / из них с ГСД, n (%)	6/4 (8/5)
Обследование во II триместре / из них с ГСД, n (%)	29/14 (39/18,9)
Обследование в III триместре / из них с ГСД, n (%)	39/19 (53/25,6)
Анемия 1 степени, n (%)	64 (86)
Ожирение, n (%)	29 (39,1)
Избыточная масса тела, n (%)	11 (14,8)
Курение, n (%)	17 (22,9)
Количество женщин с ГСД, получавших лечение диетотерапией, n (%)	37 (100)
Количество женщин с ГСД, получавших лечение диетотерапией в сочетании с инсулинотерапией, n (%)	8 (21,6)

использовании лабораторного скрининга, без учета факторов риска. Это важно отметить, так как при выполнении существующего алгоритма диагностики ГСД часть женщин осталась бы вне диагностического поиска, особенно в I триместре, когда риски формирования врожденных аномалий развития плода при нарушениях углеводного обмена максимально высоки.

В случае использования HbA_{1c} в качестве диагностического инструмента встает вопрос о пороговом значении HbA_{1c}, при котором ГСД может быть верифицирован. При проведении ПГТТ в нашем исследовании был выявлен ГСД у 37 беременных женщин на разных сроках гестации. Одновременно у пациенток исследовался HbA_{1c} прямым иммунотурбидиметрическим методом. Как оказалось, при расчете чувствительности метода, у 100% женщин, которым ГСД был диагностирован при проведении ПГТТ, HbA_{1c} определялся более 5,5% (табл. 2).

Согласно рекомендациям Американской диабетологической ассоциации (АДА) (2010) и российским рекомендациям, изложенным в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2009, 2011) уровень HbA_{1c} до 6% соответствует нормальному углеводному обмену. Однако, как видно из табл. 2, часть пациенток (2,7%) с ГСД имели уровень HbA_{1c} менее 6%, таким образом, CV метода иммунотурбидиметрии в нашем исследовании соста-

Таблица 2

Уровень HbA _{1c} у пациенток с верифицированным диагнозом ГСД (n=37)	
Уровень HbA _{1c}	Пациентки с ГСД n (%)
HbA _{1c} < 5%	0 (0)
HbA _{1c} < 5,5%	0 (0)
HbA _{1c} < 6%	1 (2,7)
HbA _{1c} < 6,5%	1 (2,7)
HbA _{1c} < 7%	11 (29,7)
HbA _{1c} > 7%	24 (64,8)

Таблица 3

Частота выявляемости ГСД стандартным методом (ПГТТ с 75 г глюкозы) и определение HbA_{1c} с диагностическим уровнем 6%

Триместр	Всего пациенток	ГСД (совпало)	Норма (совпало)	ПГТТ в норме, а HbA _{1c} повышен	ГСД по ПГТТ, а HbA _{1c} в норме
1	6	4	3	1	1
2	29	14	14	4	2
3	39	19	14	6	3
Итого	74	37	31	11	6

вил 2,7%. По результатам нашего исследования можно было говорить об уровне HbA_{1c} как о диагностическом инструменте со 100% чувствительностью метода только в случае снижения диагностического уровня до 5,5% (табл. 2).

Были проанализированы результаты ПГТТ и HbA_{1c}, используемые для диагностики ГСД (табл. 3). В нашей выборке, у 6 женщин из 37 ГСД был диагностирован в I триместре, при этом только у 3 из них были факторы риска (ожирение) и у всех отсутствовали нарушения углеводного обмена во время предыдущих беременностей. Таким образом, они не попадали в группу высокого риска, и, согласно существующим алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, не должны были быть подвергнуты лабораторному скринингу нарушений углеводного обмена.

Проанализировав данные табл. 3 также можно отметить, что при проведении скрининга только по уровню HbA_{1c} без проведения ПГТТ только 1 пациентка в 3 триместре с нарушениями углеводного обмена осталась бы без диагноза ГСД. Такой результат мы получаем в том случае, если считать нормой уровень HbA_{1c} 6%, рекомендованный АДА для диагностики СД в общей популяции. Если же снизить диагностический порог до 5,5%, то выявляемость ГСД по уровню HbA_{1c} будет равняться 100%.

Особый интерес представляют клинические особенности пациенток, у которых ГСД диагностирован только определением HbA_{1c}. Как видно из табл. 4, у этих женщин, так же как и в группе сравнения (женщины, у которых ГСД диагностирован по результатам ПГТТ), определялись избыточная масса тела и ожирение, уровень HbA_{1c} соответствовал диабетическому (АДА, 2010). Отмечалась патологическая прибавка массы тела во время беременности в сопоставимом проценте с группой сравнения, регистрировались эхокопические признаки макросомии плода и многоводия. У этих женщин чаще встречались отклонения в ходе родов и родоразрешение путем кесарева сечения. Однако в сравнении с группой женщин, у которых ГСД подтвержден двумя методами, у этих женщин при ретестировании после родов значимо реже регистрировались нарушения углеводного обмена и уровень HbA_{1c} после родов в большинстве случаев нормализовался (табл. 4). Таким образом, показатели перинатальных и постнатальных осложнений практически не различались в обеих группах. Это, несомненно, повышает диагностическую ценность определения HbA_{1c} с целью выявления женщин из группы риска по перинатальным осложнениям, ассоциированным с нарушением углеводного обмена.

Концепция лабораторной диагностики ГСД состоит из двух этапов: в качестве первичного исследования

Таблица 4

Клиническая характеристика беременных женщин с нарушениями углеводного обмена, выявленными по результатам определения гликированного гемоглобина (HbA_{1c}>5,5%) и разными результатами ПГТТ с 75 г глюкозы

Показатель	Результаты ПГТТ в норме, HbA _{1c} повышен (HbA _{1c} >5,5%)	ГСД по результатам ПГТТ и HbA _{1c} повышен (HbA _{1c} >5,5%)
Количество женщин, n (%)	11 (100)	37 (100)
HbA _{1c} на момент выявления, %	6,6±1,14	6,5±1,13
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	30,8±2,3	31,7±2,4
Возраст, лет	28,5±1,4	30,1±1,6
Курение, n (%)	3 (27)	10 (27)
Отягощенная по СД наследственность, n (%)	4 (36)	9 (24)
Нарушение углеводного обмена до настоящей беременности, n (%)	0 (0)	4 (11)
Прибавка за беременность, кг	15,2±2,9	14,9±2,8
Беременные впервые, n (%)	0 (0)	3 (8)
Эхокопические признаки макросомии плода, n (%)	7 (64)	21 (56)
Эхокопические признаки многоводия, n (%)	6 (55)	19 (51)
Рождение плода весом более 4500 кг в анамнезе, n (%)	6 (55)	11 (29)
Срочные роды, n (%)	3 (27)	12 (32)
Кесарево сечение, n (%)	8 (73)	19 (51)
Вес новорожденного, г	3857±1567	3921±1578
НТГ при ретестировании через 6 недель после родов, n (%)	1 (9)	10 (27)
СД при ретестировании через 6 недель после родов, n (%)	0	3 (8)
HbA _{1c} через 6 недель после родов, n (%)	5,8±1,09	6,2±1,11

Таблица 5

Выявление ГСД двумя методами (ПГТТ с 75 г глюкозы и определением гликированного гемоглобина) у беременных женщин в зависимости от состояния эритропоэза		
Расчет чувствительности и специфичности для HbA _{1c} при наличии анемии легкой степени тяжести, n=64		
	ГСД верифицирован при проведении ПГТТ с 75 г глюкозы	ГСД отсутствует при проведении ПГТТ с 75 г глюкозы
ГСД подтвержден по результатам исследования HbA _{1c}	29(a)	7(b)
ГСД не подтвержден по результатам исследования HbA _{1c}	1(c)	27(d)
Расчет чувствительности и специфичности для HbA _{1c} при отсутствии анемии, n=10		
	ГСД верифицирован по результатам ПГТТ	ГСД отсутствует по результатам ПГТТ
ГСД подтвержден по результатам исследования HbA _{1c}	6(a)	2(b)
ГСД не подтвержден по результатам исследования HbA _{1c}	1(c)	1(d)

выбирают тест, обладающий наибольшей чувствительностью. Как правило, при высокой чувствительности первичного теста, его специфичность достаточно низка, в связи с чем отмечается определенное количество ложноположительных результатов. Таким образом, для выбора первичного теста важнее надежный отрицательный прогностический результат, чем высокая специфичность.

Чувствительность – доля позитивных результатов теста в группе больных пациентов. Специфичность – доля негативных результатов теста в группе здоровых пациентов. Мы подсчитали чувствительность и специфичность для метода диагностики ГСД с использованием измерений HbA_{1c}. Чувствительность для HbA_{1c} составила 0,91, а специфичность для HbA_{1c} – 0,83.

Столь высокая чувствительность позволяет говорить о возможности использования HbA_{1c} в качестве скринингового теста для диагностики нарушений углеводного обмена. В случае с ГСД низкая специфичность не должна уменьшать его значимость, так как даже дополнительное выявление случаев ГСД не несет выраженного негативного влияния на пациентку. При ГСД стартовой терапией всегда является диетотерапия с ограничением жиров и легко усваиваемых углеводов. Данная рекомендация редко бывает лишней для большинства беременных женщин. Кроме этого, выработка правильных пищевых привычек во время беременности позволяет женщине контролировать свой вес после родов и является профилактикой ожирения и сопряженных с ним нарушений углеводного обмена.

Учитывая особенности эритропоэза при беременности, которые могли бы существенно изменять диагностическую ценность определения гликогемоглобина у данной категории пациенток, мы провели анализ диагностической эффективности метода (определение уровня гликированного гемоглобина с целью выявления ГСД) в зависимости от наличия или отсутствия анемии (данные для расчета показателей и построение четырехпольной таблицы представлены в табл. 5). В нашей выборке у 86% женщин была выявлена ЖДА легкой степени (согласно критериям ВОЗ легкая степень анемии характеризуется значением гемоглобина 110–90 г/л).

Таким образом, анализируя данные табл. 5, было

решено рассчитать чувствительность и специфичность метода (HbA_{1c}) по сравнению с ПГТТ с 75 г глюкозы при наличии и отсутствии анемии. Для этого мы построили четырехпольную таблицу и применили следующие формулы для расчета Чувствительность (Se)=a/(a+c) – число истинно положительных результатов/общее число больных;

Специфичность (Sp)=d/(b+d) – число истинно отрицательных результатов/число пациентов без данной патологии

В случае наличия анемии чувствительность метода составила 0,9, а специфичность – 0,7. Аналогичные показатели при отсутствии анемии составили 0,8 и 0,6 соответственно. Таким образом, можно говорить о том, что анемия 1 степени не оказывает значимого отрицательного влияния на диагностическую эффективность определения HbA_{1c} во время беременности при использовании иммунотурбидиметрического метода.

Выводы

1. Диагностическая ценность определения HbA_{1c} для выявления ГСД выше в сравнении с общепринятым ПГТТ (чувствительность метода – 0,91; специфичность – 0,83) при установлении диагностического уровня 5,5%, метод характеризуется быстротой и простотой определения гестационных нарушений углеводного обмена.
2. Определение HbA_{1c} иммунотурбидиметрическим методом можно использовать для диагностики ГСД у беременных женщин с анемией 1 степени.
3. Высокая чувствительность и специфичность метода определения HbA_{1c} для диагностики ГСД позволяет его применять, начиная с 1 триместра без учета традиционных факторов риска, что будет способствовать ранней диагностике гестационных нарушений углеводного обмена, а, следовательно, и ранней терапевтической интервенции с целью снижения риска перинатальных осложнений.

Исследование, описанное в данной статье, поддержано грантом 12-04-31949 "Молекулярно-генетические маркеры нарушения функционирования энтероинсулярной гормональной системы при гестационном сахарном диабете".

Список литературы

1. Medved' VI, Bychkova EA. Opredelenie, klassifikacija i diagnosticheskie kriterii gestacionnogo diabeta: jevoljucija i sovremennoe sostojanie. Liki Ukraïni. 2008; (6): 36-42. [Ukraine]
2. Ametov AS, Kazej NS, Murashko LE, Trusova NV. Gestacionnyj saharnyj diabet. Mezhdunarodnaja programma «Diabet». Jaroslavl'; 1995. p.30. [Russian]
3. Dedov II, Shestakova MV, Maksimova MA Federal'naja celevaja programma «Saharnyj diabet». Moskva; 2003. p. 84. [Russian]
4. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym saharным diabetom. 3th ed. Ed by. Dedov II, Shestakova MV. Moscow; 2007. 86 p. [Russian]
5. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym saharным diabetom. 4th ed. Ed by. Dedov II, Shestakova MV. Moscow; 2009. 86 p. [Russian]
6. Galstyan G.R. Nternational guidelines on the study of glycated hemoglobin HbA1c level as a diagnostic criterion for diabetes mellitus and other disorders of carbohydrate metabolism. Diabetes mellitus. 2010;(4):57-61. [Russian]
7. Ajlamazjan JeK, Tarasova MA, Zajcev AA. Роль эритропоэтина в патогенезе и лечении железодефицитной анемии при беременности и в послеродовом периоде. Z. Akus. Zen. Bolezn. 2003; LII(4):17–22.
8. Gorohovskaja GN, Zimaeva JuO. Zhelezodeficitnaja anemija u beremennyh. Trudnyj pacient. 2007;(9): 35–41. [Russian]
9. Il'in AV, Arbuzova MI, Knjazeva AP. Glikirovannyj gemoglobin kak kljuchevoj parametr pri monitoringe bol'nyh saharным diabetom. Optimal'naja organizacija issledovanij. Diabetes mellitus. 2008;(2):60-64. [Russian]

Саприна Татьяна Владимировна

к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск

E-mail: tvsaprina@sibmail.com

Тимохина Екатерина Сергеевна

аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Ворожцова Ирина Николаевна

д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск
