

К. П. Прайс^{1, 2, 3}, Р. Дж. Ньюол¹, Дж. К. Бойд⁴

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОТНОШЕНИЯ БЕЛОК/КРЕАТИНИН В СЛУЧАЙНЫХ ПРОБАХ МОЧИ ДЛЯ ПРОГНОЗА ЗНАЧИМОЙ ПРОТЕИНУРИИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Статья переведена с разрешения Американской ассоциации клинической химии. Ассоциация не отвечает за точность перевода. Мнение Ассоциации и редакции журнала может не совпадать с мнением авторов публикации. При цитировании статьи просьба ссылаться на оригинальный источник в журнале: Clinical Chemistry. 2005. № 9. P. 1577–1586.

Christopher P. Price^{1, 2, 3}, Ronald G. Newall¹, James C. Boyd⁴¹Diagnostics Division, Bayer Healthcare, Newbury, United Kingdom²Visiting Professor in Clinical Biochemistry, University of Oxford, Oxford, United Kingdom³Address correspondence to this author at: Diagnostics Division, Bayer Healthcare, Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire, RG14 1JA, United Kingdom⁴University of Virginia Health System, Department of Pathology, Charlottesville, VA

Received February 17, 2005; accepted June 15, 2005.

Previously published online at DOI: 10.1373/clinchem.2005.049742

This article has been translated with the permission of AACC. AACC is not responsible for the accuracy of the translation.

The views presented are those of the authors and not necessarily those of AACC or the Journal.

Reprinted from Clin. Chem. 1990. Vol. 36. P. 1404–1407, by permission of the publisher.

Original Copyright © 1990 American Association for Clinical Chemistry, Inc.

When citing this article, please refer to the original publication source in the journal:

Clinical Chemistry. 2005. № 9. P. 1577–1586.

Предпосылки: протеинурия признана как существенный фактор риска сердечно-сосудистых и почечных заболеваний и предсказательный признак повреждения этих органов [1]. Как референтный метод, определение белка в суточной моче известно своей ненадежностью. Показано, что отношение белок/креатинин в случайных образцах мочи коррелирует с суточной экскрецией белка, но неясно, можно ли использовать данный показатель для предсказания значимой протеинурии.

Методы: мы провели систематический обзор литературы по определению отношения белок/креатинин в случайных образцах в сравнении с суточной экскрецией белка. Для определения способности отношения белок/креатинин в отдельном образце мочи предсказать наличие или отсутствие протеинурии мы использовали критерии отношения правдоподобия.

Результаты: данные были извлечены из 16 исследований протеинурии, в основном в группах больных с преэклампсией или заболеваниями почек. Чувствительность и специфичность анализов варьировали от 69 до 96 % и от 41 до 97 %, соответственно, тогда

как положительная и отрицательная предсказательная способность колебалась от 46 до 95 % и от 45 до 98 %, соответственно. Отношения правдоподобия для положительных и отрицательных заключений варьировали от 1,8 до 16,5 и от 0,06 до 0,35. Кумулятивное отношение правдоподобия для отрицательных заключений по 10 исследованиям протеинурии при преэклампсии составило 0,14 (95 % доверительный интервал (95 % ДИ) 0,09–0,24).

Заключение: отношение белок/креатинин в случайной пробе мочи дает основание исключить возможность значимой протеинурии, определяемой по суточной экскреции белка с мочой.

Протеинурия считается независимым фактором риска сердечно-сосудистых и почечных заболеваний и предсказательным признаком выраженного повреждения соответствующих органов [1]. В частности, показано, что выявление повышенной экскреции белка имеет диагностическое и прогностическое значение для первичного диагноза и подтверждения заболе-

ваний почек [2], а количественная оценка протеинурии может иметь существенное значение в оценке эффективности лечения и течения заболевания [3–5]. Хотя некоторые исследователи советуют использовать для определения альбумин в качестве альтернативы общему белку [6–8], другие полагают, что профиль экскретируемых белков имеет дифференциально диагностическое и прогностическое значение [9]. Национальный почечный фонд (National Kidney Foundation) США рекомендует для скрининга больных с риском развития заболевания почек использовать повышенную экскрецию белка [10]. Повышение экскреции общего белка или альбумина использовали для раннего выявления ряда патологических состояний, например преэклампсии, диабетической нефропатии и нефротоксичности лекарственных средств. Во всех этих клинических ситуациях признано, что дефинитивные анализы должны быть основаны на определении суточного объема мочи.

Однако признано и то, что со сбором суточной мочи связаны проблемы, поскольку в ряде сообщений отмечено плохое соблюдение правил сбора. Это усугубляет издержки, связанные с и без того затратной процедурой [11–13]. Сбор суточной мочи необходим в связи с вариациями экскреции белка на протяжении суток, которые обесценивают результаты анализов в случайных образцах [14, 15].

Поскольку экскреция креатинина и белка достаточно стабильна в течение суток, когда стабильна клубочковая фильтрация [16], возникло предложение использовать отношение результатов определения белка и креатинина, собранных за более короткие промежутки времени, или даже в случайных (или «spot») образцах мочи. С другой стороны, предлагали использовать в делителе относительную плотность или осмолярность мочи [17]. Недавно было показано [18], что вариации в экскреции белка и креатинина в образцах мочи, собираемых в течение суток, гораздо ниже, когда концентрации выражены с учетом креатинина или относительной плотности.

Несколькими авторами была изучена связь между отношением белка (или альбумина) и креатинина и их суточной экскрецией [16, 19–41]. В ряде исследований была рассчитана предсказательная ценность этих показателей для значимой протеинурии. Несмотря на то, что статистически была выявлена тесная корреляция между величиной отношения и суточной экскрецией, полученные данные не дают оснований судить с уверенностью о том, следует ли использовать определение отношения в случайном образце мочи для того, чтобы исключить значимую протеинурию или, наоборот, включать ее в расчет.

В связи с этим мы провели систематический обзор литературы для оценки применимости отношения белок/креатинин для исключения или включения протеинурии в число значимых факторов. Мы также

дополнили анализ данными по отношению к осмолярности. Результаты определения суточной экскреции белка использовали в качестве референтных («золотой стандарт»).

Материалы и методы

Мы провели поиск литературы в базах данных Medline и EMBASE по ключевым словам urine protein creatinine ratio, proteinuria, sensitivity, specificity (отношение белка и креатинина в моче, протеинурия, чувствительность, специфичность). Учитывались только полные статьи и письма в редакцию. После выявления потенциально подходящих статей мы на основании критериев, описанных ниже, проводили дополнительный поиск в списках литературы для требуемых статей отбора.

Были просмотрены все обнаруженные заголовки и рефераты статей и на этом основании получены полные статьи. Каждая статья была прочитана двумя авторами настоящей работы. Учет статьи на этапе извлечения данных был основан на следующих критериях: 1) главной целью статьи была оценка применимости отношения для выявления протеинурии; 2) группа больных была охарактеризована, включая возраст и патологию; 3) определено число больных и критерии исключения из исследования; 4) определено время сбора случайных образцов мочи; 5) определены аналитические методы; 6) определены критические величины для отношения и результаты референтного метода; 7) данные по суточной экскреции белка имеются для каждого образца мочи; 8) присутствуют данные для вычисления показателей чувствительности, специфичности и отношений правдоподобия для положительных и отрицательных результатов.

Факторные таблицы в формате 2×2, полученные на основании данных, представленных в этих статьях, были использованы для расчета показателей чувствительности, специфичности и отношений правдоподобия для положительных и отрицательных результатов. В некоторых случаях эти данные отсутствовали в исходных публикациях и их надо было вычислять на основании исходных результатов. Отношения правдоподобия для положительных и отрицательных результатов были определены балльным методом [42].

Статистический анализ. Данные из отобранных работ были суммированы в графическом анализе и метаанализе. Для графического сопоставления исследований были построены метааналитические диаграммы (форест-графики) показателей чувствительности и специфичности. Гетерогенность исследователей по этим показателям была оценена по критерию χ^2 методом Кочрэна [43, 44]. Обобщенные показатели чувствительности, специфичности, отношения прав-

доподобия для положительных результатов $[LR(+)]^*$ и отрицательных результатов $[LR(-)]$ и диагностическое расхождение шансов (*diagnostic odds ratio, DOR*) по 10 исследованиям по преэклампсии были рассчитаны методами вариационного анализа для случайных эффектов. Кумулятивный метаанализ показателей $LR(+)$ и $LR(-)$ использовали для характеристики прогрессивного сужения доверительных интервалов по мере добавления информации от новых исследований, что может быть полезно для оценки целесообразности проведения дальнейших исследований. Для этих вычислений использовали процедуру *GENMOD* (*generalized linear model*, обобщенная линейная модель) в составе пакета статистических программ *SAS*, включающую метод оценки максимального правдоподобия по ограниченным данным. Для каждого исследования вычисляли отношения правдоподобия и использовали их для построения обобщающей характеристической кривой обнаружения (*ROC*-кривой) методом L. Moses и соавт. [45]. Статистическую значимость оценки угла наклона β в анализе по L. Moses использовали, чтобы проверить, могут ли факторы вне пределов вариации результатов исследований вносить вклад в их разброс.

Результаты и обсуждение

Общий обзор результатов поиска. Исходный поиск в электронных библиографических базах данных в период 1984–2004 гг. выявил 276 названий. После проверки названий и рефератов на соответ-

ствие целям поиска были отобраны 46 статей. Поиск «вручную» дал еще две статьи. Затем были найдены еще 16 статей, отвечающих критериям включения в исследование. Их перевели на стадию извлечения данных. Сводка по отбору исследований для включения в этот обзор проиллюстрирована на *рис. 1*. Было ясно, что в некоторых статьях нет исходных данных по истинно и ложноположительным и -отрицательным результатам, и эти показатели надо было вычислять или определять экстраполяцией из информации, содержащейся в публикациях.

Базовое описание групп пациентов представлено в *табл. 1*. Десять исследований включали беременных женщин, как из общей популяции, так и из числа считающихся в группе риска преэклампсии, четыре исследования включали пациентов, посещавших нефрологические клиники, в том числе две группы больных с трансплантатами почек. Одно исследование было сосредоточено исключительно на пациентах ревматологических клиник. Хотя общепринятой границей значимой протеинурии является суточная экскреция белка свыше 300 мг, этот порог использовался не во всех исследованиях. Соотношение между показателями чувствительности и специфичности и граничные показатели, выбранные исследователями, показаны на *рис. 2*. Следует отметить, что все концентрации выражены в единицах СИ, чтобы сделать возможными сравнения между исследованиями.

Корреляционный анализ. В большинстве работ были рассчитаны коэффициенты корреляции между отношением белок/креатинин и суточной экскрецией

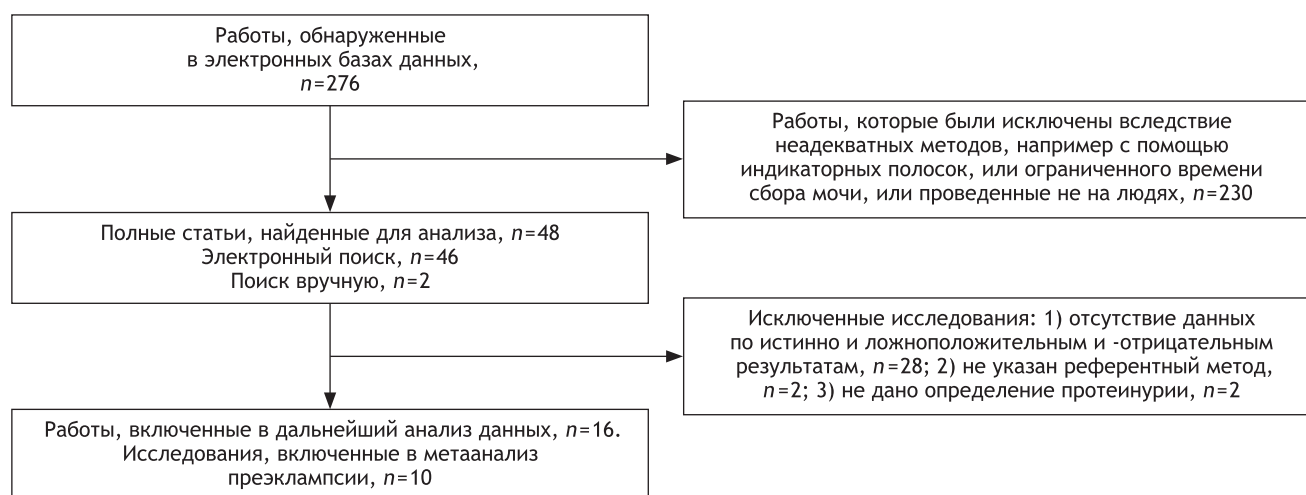


Рис. 1. Подробности процесса отбора статей, выявленных в исходном поиске по электронным базам данных и в журналах вручную

* Сокращения: $LR(+)$ (positive likelihood ratio) — отношение правдоподобия положительного результата; $LR(-)$ (negative likelihood ratio) — отношение правдоподобия отрицательного результата; DOR (diagnostic odds ratio) — диагностическое отношение шансов.

Таблица 1

Данные о группах больных, дизайне исследования и граничных значениях

Авторы, год (ссылка)	Группа больных	Дизайн исследования	Число пациентов	Верхняя граница референтного метода	
				мг/сут	мг/ммоль
K. H. M. Quadri et al., 1994 [19]	Беременные; высокий риск, гинекологическая больница	Проспективное одномоментное (Prospective cross-sectional)	75	300	33,9*
R. A. Young et al., 1996 [20]	Беременные; подозрение на гипертензию	Последовательное включение (Consecutive recruitment)	45	300	17,0
M. Robert et al., 1997 [21]	Беременные; срок беременности 22-41 нед, гипертензия	Последовательное включение (Consecutive recruitment)	71	300	19,3
P. J. Saudan et al., 1997 [22]	Беременные; гипертензия	Последовательное включение (Consecutive recruitment)	100	300	30,0
J. G. L. Ramos et al., 1999 [23]	Беременные; срок беременности > 20 нед; гипертензия	Проспективное одномоментное (Prospective cross-sectional)	47	300	56,5
W. Evans et al., 2000 [24]	Беременные; обследование по поводу заболевания почек	Проспективное длительное (Prospective longitudinal)	51	300	33,9
D. Rodriguez-Thompson et al., 2001 [25]	Беременные; 84% на III триместре	Обсервационное (Observational)	138	300	21,5
C. Durnwald, B. Mercer, 2003 [26]	Беременные; срок беременности > 24 нед; подозрение на преэклампсию	Проспективное включение (Consecutive recruitment)	220	300	33,9
R. A. Al et al., 2004 [27]	Беременные; умеренная гипертензия в анамнезе	Ретроспективный анализ (Retrospective consecutive review)	185	300	21,5
W. Yamasmit et al., 2004 [28]	Беременные; срок беременности 26-42 нед; гипертензия	Проспективное включение (Prospective recruitment)	42	300	21,5
J. M. Ginsberg et al., 1983 [16]	Амбулаторная нефрологическая клиника для взрослых	Способ включения неясен (Recruitment not clear)	46	200	22,8
E. H. Dyson et al., 1992 [32]	Трансплантационная клиника для взрослых	Проспективное одномоментное (Prospective cross-sectional)	148	500	40,0
V. C. Chitalia et al., 2001 [34]	Нефрологическая клиника; умеренная протеинурия	Проспективное одномоментное (Prospective cross-sectional)	170	250	29,4
S. Torng et al., 2001 [35]	Клиника по трансплантации почек для взрослых	Последовательное включение (Consecutive recruitment)	289	500	40,0
S. H. Ralston et al., 1998 [36]	Ревматологическая клиника для взрослых	Последовательное включение (Consecutive recruitment)	102	300	40,0
S. C. M. Mitchell et al., 1993 [37]	Поликлиника для пожилых	Способ включения неясен (Recruitment not clear)	52	150	17,1

* Все величины переведены в единицы СИ

белка, в некоторых случаях без дальнейшего анализа. Эти данные суммированы в табл. 2. Они показывают, что величина r в большинстве случаев превышала 0,9. Эти данные включают дополнительные исследования, которые не дают новой информации для вышеописанного полного анализа.

Объединенные оценки чувствительности и специфичности. Форест-графики показателей чувствительности и специфичности для 16 исследований приведены на рис. 3. По причине различий между популяциями больных в этих исследованиях объединенные оценки показателей чувствительности, специ-

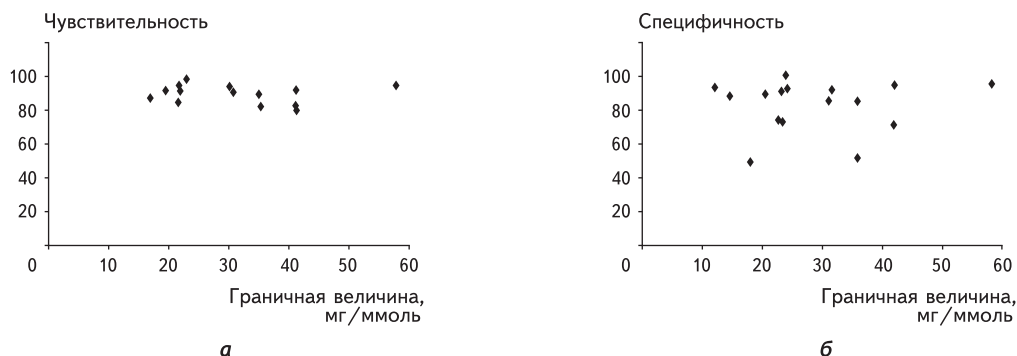


Рис. 2. Графики показателей чувствительности (а) и специфичности (б) в каждом исследовании в сравнении с граничными величинами для определения величины отношения белок/креатинин в каждой исследованной группе пациентов

Таблица 2

Корреляционная зависимость между отношением белок/креатинин или белок/осмолярность в случайных образцах мочи и суточной экскрецией белка

Авторы, год (ссылка)	Исследованное отношение	Число больных	<i>r</i>	<i>p</i>
K. H. M. Quadri et al., 1994 [19]	Белок/креатинин	75	0,92	<0,0001
R. A. Young et al., 1996 [20]	То же	45	0,80	<0,001
M. Robert et al., 1997 [21]	»	71	0,94	<0,001
P. J. Saudan et al., 1997 [22]	»	100	0,93	<0,001
J. G. L. Ramos et al., 1999 [23]	»	47	0,94	Не указано
W. Evans et al., 2000 [24]	»	51	0,95	<0,0001
D. Rodriguez-Thompson et al., 2001 [25]	»	138	0,80	<0,001
C. Durnwald, B. Mercer, 2003 [26]	»	220	0,64	<0,0001
R. A. Al et al., 2004 [27]	»	185	0,56	<0,01
W. Yamasmit et al., 2004 [28]	»	42	0,95	<0,001
C. A. Combs et al., 1991 [29]	»	329	0,98	<0,0001
J. M. Ginsberg et al., 1983 [16]	»	46	0,97	Не указано
S. J. Schwab et al., 1987 [30]	»	101	0,96	Не указано
C. Abitbol et al., 1990 [31]	»	64	0,95	<0,001
E. H. Dyson et al., 1992 [32]	»	148	0,77	<0,001
F. Steinhauslin et al., 1995 [33]	»	318	0,93	<0,001
V. C. Chitalia et al., 2001 [34]	»	170	0,97	Не указано
S. Torng et al., 2001 [35]	»	289	0,79	<0,0001
S. H. Ralston et al., 1998 [36]	»	102	0,92	<0,001
S. C. M. Mitchell et al., 1993 [37]	»	52	0,98	<0,0001
D. M. Wilson et al., 1993 [40]	Белок/осмолярность	270	0,91	Не указано
H. S. Kim et al., 2001 [41]	То же	53	0,88	<0,001

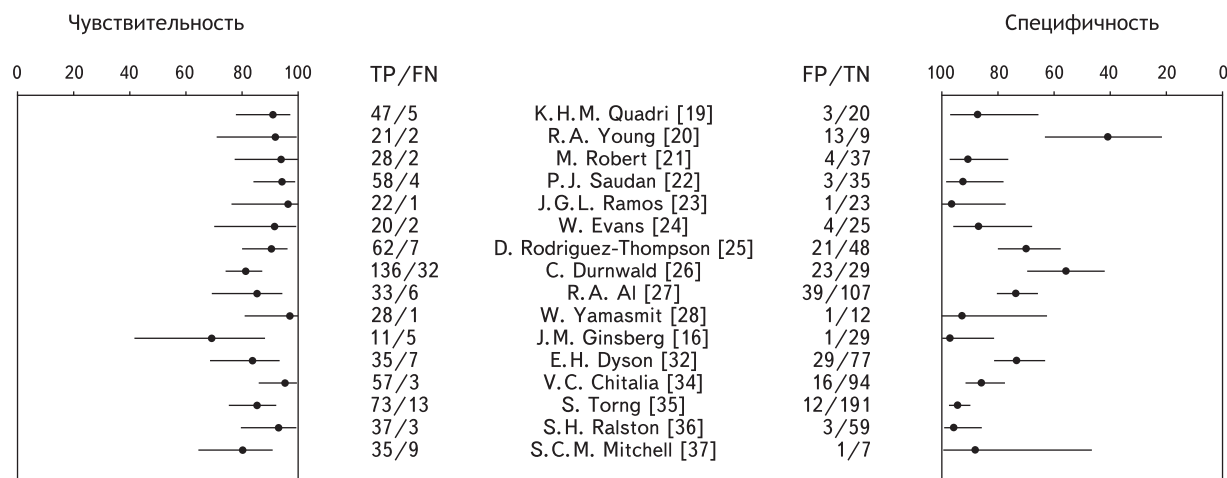


Рис. 3. Форест-графики показателей чувствительности и специфичности (с 95 % ДИ) в каждом из 16 исследований (TP/FN – истинно положительные результаты/ложноотрицательные результаты; FP/TN – ложноположительные результаты/истинно отрицательные результаты)

фичности, DOR , $LR(+)$ и $LR(-)$ рассчитаны только для 10 работ, посвященных исследованию женщин с преэклампсией. Объединенная оценка средней чувствительности для отношения белок/креатинин в 10 работах по преэклампсии составила 0,90 (95 % ДИ: 0,86–0,93). Аналогично, объединенная оценка средней специфичности составила 0,78 (0,68–0,88). Имела место кажущаяся гетерогенность исследований по специфичности ($p < 0,0001$), но не по чувствительности ($p = 0,15$). Суммарная оценка DOR составила 32 (95 % ДИ 14–75). Имела место значительная гетерогенность исследований по DOR ($p = 2 \cdot 10^{-5}$), главным образом вследствие очень низких DOR (6,1 и 5,2) в двух исследованиях [20, 26].

Сводный график ROC , учитывающий все работы, приведен на рис. 4. Следует отметить, что эти данные основаны на граничных величинах, выбранных исследователями, некоторые из которых определяли

анализом кривых ROC . Ввиду незначительного коэффициента β в суммарном анализе ROC по L. Moses ($\beta = -0,50$; $p = 0,09$), в этих 16 исследованиях не было заметно значительной гетерогенности по соотношению шансов, не связанной с варьированием пороговых величин в анализах. Хотя суммарный график ROC показывает, что показатели отношения имеют значительную ценность в предсказании протеинурии, это не делает качество анализов достаточным, чтобы с легкостью судить об исключении или учете тех или иных возможностей. Поэтому мы сосредоточили наш дальнейший анализ на отношениях правдоподобия.

Форест-графики величин $LR(+)$ и $LR(-)$ в 16 исследованиях показаны на рис. 5. Как и в случае показателей специфичности, в 10 работах по преэклампсии имела место значительная гетерогенность $LR(+)$ и $LR(-)$ ($p < 0,0001$ и $p = 0,015$, соответственно). Гетерогенность по $LR(-)$ имеет место, главным образом, вследствие необычно высокой величины (0,34) в одном из исследований [26]. Суммарные оценки $LR(+)$ и $LR(-)$ по 10 работам по преэклампсии составили 4,2 (95 % ДИ 2,6–6,9) и 0,14 (0,09–0,24), соответственно.

Для того, чтобы определить надежность данных и необходимость получения дополнительных результатов, мы провели кумулятивный метаанализ отношений правдоподобия после того, как расположили 10 работ по преэклампсии в хронологическом порядке. Кумулятивные данные по $LR(-)$ в этих исследованиях показаны на рис. 6. Первая точка представляет исследование [19], тогда как последняя точка в ряду кумулятивных данных (в самом низу) представляет суммарную оценку с 95 % ДИ по всем 10 работам. Верхний уровень 95 % ДИ для кумулятивной оценки $LR(-)$ равен 0,24, откуда следует, что на основании существующих данных отношение белок/креатинин

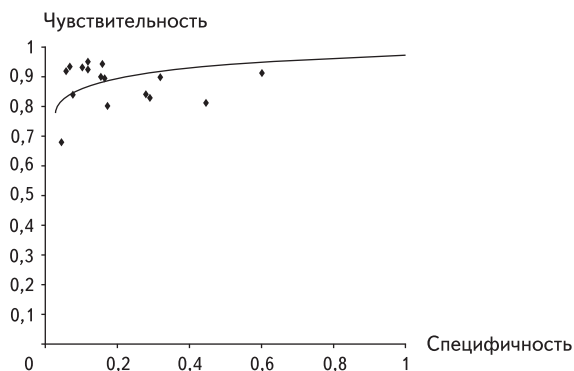


Рис. 4. Сводный график ROC для всех 16 исследований, в которых случайные образцы мочи сопоставлялись с суточной экскрецией белка или креатинина. Аппроксимирующая сводная кривая ROC построена методом L. Moses и соавт. [45]

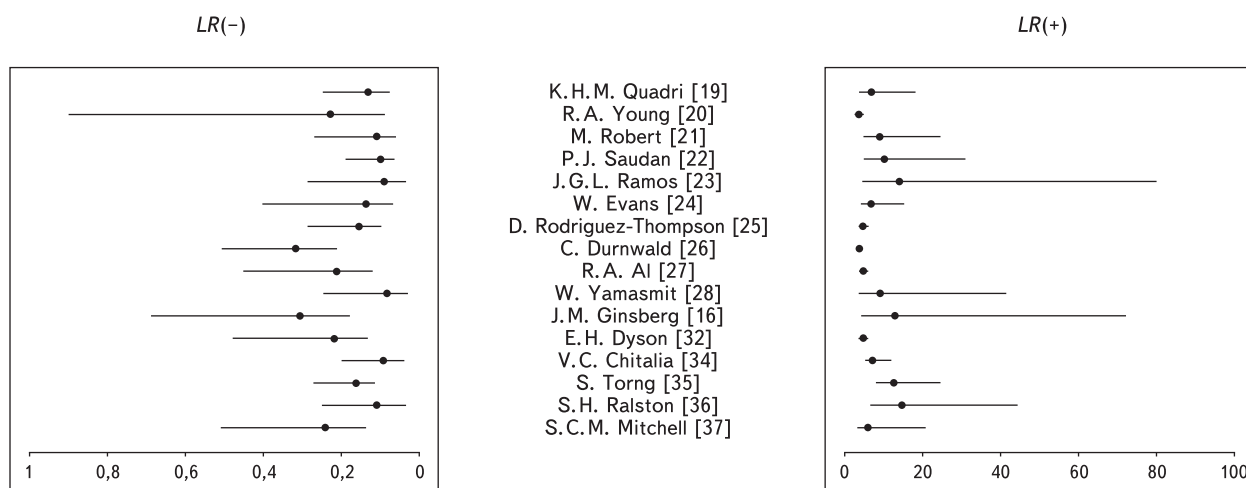


Рис. 5. Форест-графики LR(+) и LR(-) с 95 % ДИ для 16 исследований

Отношение правдоподобия отрицательного результата

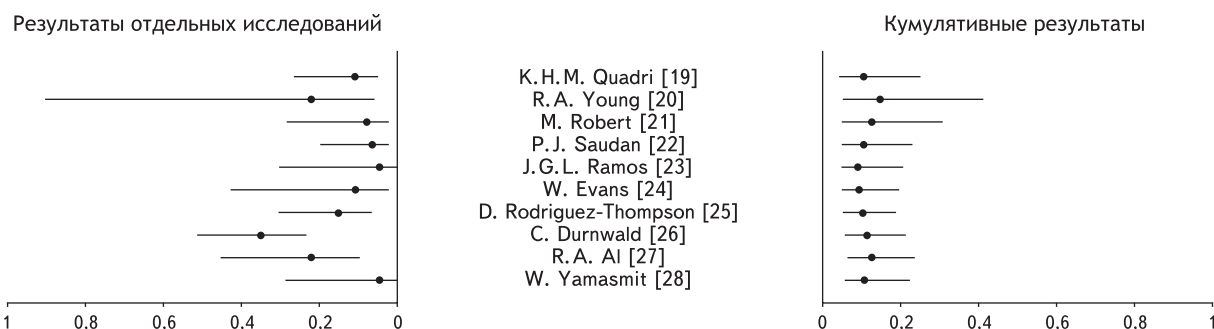


Рис. 6. Форест-графики LR(-) 10 исследований больных с преэклампсией. Результаты (с 95 % ДИ) отдельных исследований указаны слева, кумулятивные оценки (с 95 % ДИ) в хронологическом порядке указаны справа. 95 % ДИ для кумулятивных сводных показателей снижаются по мере добавления информации от каждого исследования

в случайных пробах мочи может давать некоторые основания для исключения протеинурии, выявляемой по определению белка в суточной моче.

Увеличение экскреции белка с мочой широко используется для выявления, постановки диагноза и лечения лиц с риском почечных заболеваний. Оценка величины экскреции рекомендована для регулярного обследования таких пациентов [10]. Основанием для этой рекомендации служит широко распространенное представление о том, что изменения количества выводимого белка происходят до обнаружения любых изменений в скорости клубочковой фильтрации, характеризуемой клиренсом креатинина [1]. При этом, все еще сохраняются значительные различия в методах определения белка, а также сомнения относительно многих применяемых методик. Вместе с тем, признано, что референтным методом — «золотым стандартом» — остается определение суточной экскреции белка. Однако многие считают такой под-

ход непрактичным в некоторых ситуациях, особенно амбулаторных, по причине трудностей в достижении полноты сбора мочи. При исследовании пожилых больных [37] пришлось отказываться от более чем 27 % образцов для анализа, которые были признаны неполными. В другом исследовании [34] по этой же причине пришлось отказаться от 10 % образцов.

Необходимость в круглосуточном сборе является следствием высокой вариабельности концентрации белка в течение суток, которая препятствует использованию более коротких промежутков времени для сбора случайных образцов мочи с целью определения концентрации белка, что было бы более практичным. Вариабельность экскреции белка в течение суток исследована несколькими авторами и найдено, что она может находиться в диапазоне 100–500 %. Считается, что это связано с несколькими факторами, в том числе: 1) варьированием потребления и выведения воды; 2) скоростью диуреза; 3) физическими

ОБЗОРЫ

нагрузками; 4) положением тела; 5) питанием. Это варьирование может быть усугублено патологическими изменениями давления крови и строением почек.

Был предложен альтернативный подход, который в некоторых ситуациях применяется многие годы. Он состоит в том, чтобы выражать концентрацию белка в случайных образцах мочи относительно концентрации креатинина. Допускается, что скорость экскреции белка и креатинина в течение суток постоянна постольку, поскольку постоянна гломерулярная фильтрация, и что основной причиной изменений концентрации белка являются колебания в количестве выделяемой воды. В поддержку этого допущения ряд исследователей обнаружили меньшее варьирование отношения белок/креатинин в сравнении с концентрацией самого белка в образцах мочи, собираемых в течение суток. Так, показано [17], что межиндивидуальное варьирование отношения белок/креатинин составляет 38,6 %, тогда как колебания в величине экскреции белка достигают 96,5 %. Это нашло подтверждение и в другом исследовании [14].

Несколькими исследователями изучена связь между отношением белок/креатинин и суточной экскрецией белка. Сообщается [16], что коэффициент корреляции в этом случае составлял 0,972. В этой

работе авторы оценили варьирование этой связи в течение 24 ч путем определения относительного и абсолютного количества белка, экскретируемого с мочой, у 46 пациентов, сдававших мочу периодически в течение суток. Было обнаружено, что колебания этого отношения достигают 30 %. При дневной активности, когда получение образцов мочи наиболее просто, варьирование было минимальным. Наибольшие различия наблюдались в периоды, когда больные, скорее всего, находились в горизонтальном положении. На основании этих данных авторы сделали вывод, что отношение белок/креатинин в случайном образце мочи может быть надежным показателем суточной экскреции белка. Ряд исследователей пришли к таким же выводам [30], тогда как другие отдали предпочтение образцам мочи, полученным после опорожнения мочевого пузыря утром [14, 32]. Однако некоторые авторы отметили, что регрессионный анализ и определение коэффициента корреляции свидетельствуют лишь о степени линейной связи между двумя переменными, но не дают оснований заменять одну переменную другой [34]. Таким образом, сильная связь между отношением белок/креатинин и суточной экскрецией белка необязательно предоставляет надежную информацию о том, дает ли клиницистам

LabUMat + UriSed — Два прибора в одном Эффективное и надежное решение для полного анализа мочи



- Автоматический биохимический анализатор мочи LabUMat определяет 11 параметров
- Автоматический анализатор осадка мочи UriSed распознает 15 различных элементов осадка мочи
- Комбинация LabUMat и UriSed оптимизирует процедуру анализа мочи и увеличивает производительность лаборатории
- Общий штатив для перемещения проб от LabUMat к UriSed
- Измерения проб мочи производится за один цикл и не требует участия оператора
- Исследование осадка мочи только для выбранных (положительных) проб, в зависимости от результатов биохимического анализа

Биохимический анализ мочи

Кровь, глюкоза, pH, удельный вес, билирубин, уробилиноген, кетоны, белок, нитриты, лейкоциты, аскорбиновая кислота

Анализ осадка мочи

эритроциты (RBC), лейкоциты (WBC), гиалиновые цилиндры (HYA), патологические цилиндры (PAT), клетки плоского (EPI) и цилиндрического (NEC) эпителия, бактерии (BAC), дрожжевые грибки (YEA), кристаллы (CRY) (моногидрат оксалата кальция (CaOxm), дигидрат оксалата кальция (CaOxd), ураты (URI), трифосфат (TRI), слизь (MUC), сперматозоиды (SPRM)

Обращайтесь к Вашему региональному дистрибьютору или звоните нам по телефонам:

Москва (495) 940-61-33, Санкт-Петербург (812) 324-27-78, Ростов-на-Дону (863) 268-94-81,
Пермь (342) 220-65-51, Новосибирск (383) 227-67-34

применение относительного показателя в случайной пробе возможность уменьшить зависимость от круглосуточного сбора мочи.

Надежность результата анализа, позволяющая клиницисту принять решение о надлежащих действиях, зависит от контекста применения анализа, доступности дополнительной информации и необходимости в дополнительных анализах. Таким образом, скрининговые анализы (первоочередные анализы) в идеале не должны давать ложноотрицательных результатов и давать лишь отдельные ложноположительные результаты. Диагностический анализ (в данном контексте этот термин используется для обозначения анализа, на основании которого принимается решение о принятии мер) должен давать минимальное число как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. Скрининговый анализ можно использовать двумя путями — для исключения или включения какого-либо состояния в категорию возможных (в данном случае это протеинурия). В смысле исключения он должен быть надежным для подтверждения отсутствия протеинурии, поскольку в этом случае никаких дальнейших мер принято не будет. Тогда повышенный (или положительный) результат анализа повлечет сбор суточной мочи для подтверждения диагноза протеинурии. Таким образом, такой анализ может допускать некоторые ложноположительные результаты, поскольку они будут определены как «нормальные» при использовании референтного метода. Немногие авторы ссылаются на возможность использовать определение отношения белок/креатинин для исключения протеинурии, однако внимание к такому использованию уже привлечено [34] ввиду того, что оно может уменьшить зависимость от подхода (суточный белок), который является ненадежным и затратным.

Данный систематический обзор литературы высветил много проблем, связанных с четким пониманием путей использования того или иного анализа. Многие из этих проблем были обозначены в обзорах данных, содержащихся в статьях о диагностической точности методов [46, 47]. Были установлены статистические методы, которые следует применять в систематических обзорах диагностической точности анализа [44]. Было отмечено, что, хотя несколько таких методов доступны, способы представления данных в них делает их не всегда достаточно интерпретируемыми для практикующих клиницистов. Однако самое главное состоит в четком определении способа анализа.

Для того, чтобы определить надежность отношения белок/креатинин для целей исключения протеинурии, в данном обзоре рассмотрена вся литература по его использованию. Такие цели подразумевают, что у больных, для которых получен положительный результат, в дальнейшем будет проведено полное исследование экскреции белка. Показатели чувстви-

тельности и специфичности, определенные в этих исследованиях, как они представлены суммарной кривой *ROC* (см. рис. 4), свидетельствуют о вполне высоком соответствии результатов исследований, даже с учетом наличия множества первичных и вторичных заболеваний. Вдобавок следует признать, что в некоторых из этих исследований использованы разные граничные значения. Обычно считается, что скорость экскреции выше 300 мг/сут представляет собой значительное увеличение выведения белка, а нормальным считается уровень 120–200 мг/сут. Тот факт, что разные исследователи выбирают разные величины суточной экскреции, а также разные значения отношения, может снять беспокойство по поводу высокой вариабельности экскреции белка. С другой стороны, он может свидетельствовать о том, что в разных клинических ситуациях следует использовать разные граничные величины. Из несколько более высоких значений показателей чувствительности по сравнению со специфичностью может следовать, что определение отношения может быть более ценным в целях исключения. Аналогично, это предварительное заключение может быть подтверждено более высокой степенью кластеризации отрицательных предсказательных показателей в сравнении с положительными. Однако следует отметить, что распространенность протеинурии в исследованных популяциях относительно высока в связи с тем, что в работах изучали пациентов, у которых вероятность протеинурии заведомо высока еще до проведения анализов. В связи с этим, выводы этого обзора нельзя безоговорочно распространять на клинические ситуации, в которых распространенность протеинурии значительно ниже.

Отношения правдоподобия дают наиболее четкие указания о путях использования данного теста. Величина отношения правдоподобия > 10 указывает на применимость диагностической процедуры в целях доказательства возможности, тогда как величина $< 0,1$ используется для исключения такой возможности [44, 48, 49]. Убедительными считаются величины > 5 или < 2 . Данные, представленные на рис. 5 и 6, показывают, что отношение белок/креатинин в случайных образцах мочи должно выявлять пациентов, у которых повышение суточной экскреции белка маловероятно. Более того, данные на рис. 6 показывают, что, когда все результаты исследований беременных женщин с риском преэклампсии складываются кумулятивным образом, отношение правдоподобия не меняется существенно, так что необходимость в дополнительных данных отсутствует. Надо отметить, что все эти исследования были проведены при фиксированном пороге для отношения белок/креатинин в моче. Не исключено, что регулировкой используемого порога в сторону более низких значений можно еще больше повысить чувствительность анализа протеинурии и, соответственно, еще больше снизить

ОБЗОРЫ

$LR(-)$, что повысит пригодность анализа для целей исключения.

Хорошо известно, что результаты определения общего белка в моче значительно варьируют, вероятнее всего вследствие различий в специфичности аналитических методов и методов калибровки. Это может вносить вклад в различия рабочих характеристик диагностических методов в разных исследованиях. Сделано предположение, что определение альбумина позволяет уменьшить методологические вариации и при этом повысить клиническую диагностическую чувствительность [6–8].

В данном обзоре показано соответствие между результатами работ, несмотря на различия между обследованными группами больных. Следует отметить значительную гетерогенность подходов к валидации отношения белок/креатинин. В случае исследования беременных женщин значительное влияние на результаты должен оказывать срок беременности, но уточнить его не всегда было возможно. Несмотря на эти ограничения, во всех работах имело место достаточно высокое соответствие между этими двумя параметрами. Интересно, что граничные значения для определения протеинурии как по суточной экскреции, так и по отношению сильно варьировали. Это может отражать необходимость в отдельных граничных значений для разных клинических ситуаций в соответствии с разными порогами для определения нарушения почечных функций при разных заболеваниях.

По этим причинам мы пришли к выводу, что в литературе нет достаточных данных для доказательства высокой корреляции между отношением белок/креатинин в случайных образцах мочи и суточной экскрецией белка. И самое главное, мы показали, что отношение белок/креатинин (особенно при сдвиге порога к более низким значениям) можно использо-

вать для исключения значимой протеинурии, выявляемой по суточной экскреции белка. Использование этого отношения снижает степень неопределенности, связанной с использованием разбавленной или концентрированной мочи. При таком подходе анализ случайных образцов мочи может снизить как число образцов, которые надо собирать в течение суток, так и связанную с этим ненадежность. Получение результатов выше граничных является показанием к сбору и анализу суточной мочи. Такие же, хотя менее многочисленные, данные существуют для отношения альбумин/креатинин. Для того, чтобы подтвердить это заключение, необходимо проведение дополнительных проспективных исследований на отдельных популяциях пациентов.

Выводы

Выводы из этого обзора могут быть полезными для достижения целей скрининга протеинурии в популяциях с высоким риском [10]. В систематическом обзоре литературы по массовому скринингу на протеинурию [50] показано с использованием метаанализа и оценки экономической эффективности, что скрининг лиц среднего и преклонного возраста (в данном случае австралийцев) с протеинурией и лечение некоторых из них ингибиторами ангиотензин-конвертирующего фермента может представлять собой действенную стратегию профилактики терминальных стадий заболеваний почек. Авторы сделали вывод, что определение отношения белок/креатинин может быть более надежным, чем определение концентрации белка, когда используются случайные пробы мочи. Из анализа экономической эффективности [51] следует, что скрининг протеинурии может быть полезным только в популяциях высокого риска, у пожилых людей и у гипертоников.

Литература

1. Barnas U., Schmidt A., Haas M. et al. Parameters associated with chronic renal transplant failure//Nephrol. Dial. Transplant. 1997. Vol. 12 (Suppl. 2). P. 82–85.
2. Ruggenti P., Perna A., Mosconi L. et al. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies//Kidn. Int. 1998. Vol. 53. P. 1209–1216.
3. Redon J. Renal protection by antihypertensive drugs: insights from microalbuminuria studies//J. Hypertens. 1998. Vol. 16. P. 2091–2100.
4. Bianchi S., Bigazzi R., Campese V. M. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications//Amer. J. Kidn. Dis. 1999. Vol. 34. P. 973–995.
5. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors?//Ann. intern. Med. 2001. Vol. 134. P. 370–379.
6. Ballantyne F. C., Gibbon J., O'Reilly D. Urine albumin should replace total protein for the assessment of glomerular proteinuria//Ann. Clin. Biochem. 1993. Vol. 30. P. 101–103.
7. Beetham R., Cattell W. R. Proteinuria: pathophysiology, significance and recommendations in clinical practice//Ann. Clin. Biochem. 1993. Vol. 30. P. 425–434.
8. Newman D.J., Thakkar H., Medcalf E.A. et al. Use of urine albumin measurement as a replacement for total protein//Clin. Nephrol. 1995. Vol. 43. P. 104–109.
9. Hofmann W., Guder W. G. A diagnostic programme for quantitative analysis of proteinuria//J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1989. Vol. 27. P. 589–600.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification

and stratification//*Amer. J. Kidn. Dis.* 2002. Vol. 39 (2 Suppl. 1). P. S1–266.

11. *Shaw A. B., Risdon P., Lewis-Jackson J. D.* Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria//*BMJ*. 1983. Vol. 287. P. 929–932.

12. *Ruggenti P., Gaspari F., Perna A., Remuzzi G.* Cross-sectional longitudinal study of spot morning urine protein: creatinine ratio, 24-hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes//*BMJ*. 1998. Vol. 316. P. 504–509.

13. *Boler L., Zbella E. A., Gleicher N.* Quantitation of proteinuria in pregnancy by the use of single voided urine samples//*Obstet. and Gynec.* 1987. Vol. 70. P. 99–100.

14. *Koopman M. G., Krediet R. T., Koomen G. C. M. et al.* Circadian rhythm of proteinuria: consequences of the use of protein:creatinine ratios//*Nephrol. Dial. Transplant.* 1989. Vol. 4. P. 9–14.

15. *Kassirer J. P., Harrington J. T.* Laboratory evaluation of renal function / In: R. W. Schrier, C. W. Gottschalk eds. *Diseases of the kidney*, 4th ed., Vol. 1. Boston: Little Brown, 1988. P. 393–426.

16. *Ginsberg J. M., Chang B. S., Matarese R. A., Garella S.* Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria//*New Engl. J. Med.* 1983. Vol. 309. P. 1543–1546.

17. *Moore R. R., Hirate-Dulas C. A., Kasiske B. L.* Use of urine specific gravity to improve screening for albuminuria//*Kidn. Int.* 1997. Vol. 52. P. 240–243.

18. *Newman D. J., Pugia M. J., Lott J. A. et al.* Urinary protein and albumin excretion corrected by creatinine and specific gravity//*Clin. Chim. Acta.* 2000. Vol. 294. P. 139–155.

19. *Quadri K. H. M., Bernardini J., Greenberg A. et al.* Assessment of renal function during pregnancy using random urine protein to creatinine ratio and Cockcroft-Gault formula//*Amer. J. Kidn. Dis.* 1994. Vol. 24. P. 416–420.

20. *Young R. A., Buchanan R. J., Kinch R. A.* Use of the protein/creatinine ratio of a single voided urine specimen in the evaluation of suspected pregnancy-induced hypertension//*J. Fam. Pract.* 1996. Vol. 42. P. 385–389.

21. *Robert M., Sepandj F., Liston R. M., Dooley K. C.* Random protein:creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy//*Obstet. and Gynec.* 1997. Vol. 90. P. 893–895.

22. *Saudan P. J., Brown M. A., Farrell T., Shaw L.* Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy//*Brit. J. Obstet. Gynaec.* 1997. Vol. 104. P. 1159–1164.

23. *Ramos J. G. L., Martins-Costa S. H., Mathias M. M. et al.* Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women//*Hypertens. Pregnancy.* 1999. Vol. 18. P. 209–218.

24. *Evans W., Lensmeyer J. P., Kirby R. S. et al.* Two-hour urine collection for evaluating renal function correlates with 24-hour urine collection in pregnant patients//*J. Matern. Fetal. Med.* 2000. Vol. 9. P. 233–237.

25. *Rodriguez-Thompson D., Lieberman E. S.* Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy//*Amer. J. Obstet. Gynec.* 2001. Vol. 185. P. 808–811.

26. *Durnwald C., Mercer B.* A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia//*Amer. J. Obstet. Gynec.* 2003. Vol. 189. P. 848–852.

27. *Al R. A., Baykal C., Karacay O. et al.* Random urine protein-creatinine ratio to predict proteinuria in new-onset mild hypertension in late pregnancy//*Obstet. and Gynec.* 2004. Vol. 104. P. 367–371.

28. *Yamasmit W., Chaithongwongwatthana S., Charoenvidhya D. et al.* Random urinary protein-to-creatinine ratio for pre-

diction of significant proteinuria in women with preeclampsia//*J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2004. Vol. 16. P. 275–279.

29. *Combs C. A., Wheeler B. C., Kitzmiller J. L.* Urinary protein/creatinine ratio before and during pregnancy in women with diabetes mellitus//*Amer. J. Obstet. Gynec.* 1991. Vol. 165. P. 920–923.

30. *Schwab S. J., Christensen L., Dougherty K., Klahr S.* Quantitation of proteinuria by use of protein to creatinine ratios in single urine samples//*Arch. intern. Med.* 1987. Vol. 147. P. 943–944.

31. *Abitbol C., Zilleruelo G., Freundlich M., Strauss J.* Quantitation of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic children//*J. Pediat.* 1990. Vol. 116. P. 243–247.

32. *Dyson E. H., Will E. J., Davison A. M. et al.* Use of the urinary protein creatinine index to assess proteinuria in renal transplant patients//*Nephrol. Dial. Transplant.* 1992. Vol. 7. P. 450–452.

33. *Steinhauslin F., Wauters J. P.* Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urine protein/creatinine ratio//*Clin. Nephrol.* 1995. Vol. 43. P. 110–115.

34. *Chitalia V. C., Kothari J., Wells E. J. et al.* Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio//*Clin. Nephrol.* 2001. Vol. 55. P. 436–447.

35. *Torng S., Rigatto C., Rush D. N. et al.* The urine protein to creatinine ratio (P/) as a predictor of 24-hour urine protein excretion in renal transplant patients//*Transplant.* 2001. Vol. 72. P. 1453–1456.

36. *Ralston S. H., Caine N., Richards I. et al.* Screening for proteinuria in a rheumatology clinic: comparison of dipstick testing, 24 hour urine quantitative protein, and protein/creatinine ratio in random urine samples//*Ann. Rheumat. Dis.* 1998. Vol. 47. P. 759–763.

37. *Mitchell S. C. M., Sheldon T. A., Shaw A. B.* Quantification of proteinuria: a re-evaluation of the protein/creatinine ratio for elderly subjects//*Age Aging.* 1993. Vol. 22. P. 443–449.

38. *Claudi T., Cooper J. G.* Comparison of urinary albumin excretion rate in overnight urine and albumin creatinine ratio in spot urine in diabetic patients in general practice//*Scand. J. prim. Hlth Care.* 2001. Vol. 19. P. 247–248.

39. *Ng W. Y., Lui K. F., Thai A. C.* Evaluation of a rapid screening test for microalbuminuria with a spot measurement of urine albumin:creatinine ratio//*Ann. Acad. Med.* 2000. Vol. 29. P. 62–65.

40. *Wilson D. M., Anderson R. L.* Protein-osmolality ratio for the quantitative assessment of proteinuria from a random urinalysis sample//*Amer. J. clin. Path.* 1993. Vol. 100. P. 419–424.

41. *Kim H. S., Cheon H. W., Choe J. H. et al.* Quantification of proteinuria in children using the urinary protein:osmolality ratio//*Pediat. Nephrol.* 2001. Vol. 16. P. 73–76.

42. *Altman D. G.* Diagnostic tests//In: Altman D. G., Machin D., Bryant T. N., Gardner M. J. eds. *Statistics with confidence*, 2nd ed. London: BMJ Books, 2000. P. 105–119.

43. *Normand S. T.* Tutorial in biostatistics. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting//*Stat. Med.* 1999. Vol. 18. P. 321–359.

44. *Deeks J. J.* Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests//In: Egger M., Davey Smith G., Altman D. G. eds. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. Systematic reviews, 2nd ed. London: BMJ Books, 2001. P. 248–282.

45. *Moses L., Shapiro D., Littenberg B.* Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: dataanalytic approaches and some additional considerations//*Stat. Med.* 1993. Vol. 12. P. 1293–1316.

46. *Reid M. C., Lachs M. S., Feinstein A. R.* Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good//*J.A.M.A.* 1995. Vol. 274. P. 645–651.