

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОТЕИНУРИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

© Е.В. Мозговая^{1,2}, Н.Е. Андросова¹, В.В. Дорофейков³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

²кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии СПбГУ;

³кафедра биохимии НГУ им. П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург

Для цитирования: Мозговая Е.В., Андросова Н.Е., Дорофейков В.В. Сравнительная оценка диагностической значимости методов определения протеинурии у беременных с преэклампсией // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 4. – С. 51–56. doi: 10.17816/JOWD66451-56

Поступила в редакцию: 17.05.2017

Принята к печати: 27.06.2017

■ Колориметрический метод определения белка в моче с использованием пирогаллолового красного (ПГК) обладает некоторым преимуществом перед рутинным методом определения протеинурии с использованием сульфосалициловой кислоты (ССК), до сих пор применяемым в большинстве клиник в РФ. С целью выявления диагностической значимости различных методов определения уровня протеинурии у беременных с гестозом (преэклампсией) проведено сравнительное исследование показателей протеинурии у 68 беременных с гестозом (преэклампсией) и у 15 здоровых беременных двумя методами: с ССК и с ПГК. У этих же пациенток произведена оценка диагностической значимости соотношения протеин/креатинин при помощи метода оценки протеинурии с ПГК. Установлено, что метод определения протеинурии с ПГК обладает достоверно большей чувствительностью, причем показатели протеинурии при использовании данного метода соответствуют критериям оценки тяжести гестоза (преэклампсии), указанным в действующем приказе МЗ РФ № 572н 2012 г. и протоколе «Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия» (2012). При определении уровня протеинурии методом с ССК следует учитывать более низкую чувствительность метода и придерживаться более ранней классификации гестоза, в которой показателем тяжелой степени заболевания является протеинурия более 1 г/л. Диагностическая значимость отношения протеин/креатинин нуждается в дальнейших исследованиях.

■ **Ключевые слова:** преэклампсия; протеинурия; пирогаллоловый красный.

COMPARED DIAGNOSTIC VALUE OF PROTEINURIA DEFINITION APPLYING DIFFERENT METHODS AT PREGNANTS WITH PREECLAMPSIA

© E.V. Mozgovaya^{1,2}, N.E. Androsova¹, V.V. Dorofeykov³

¹FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia;

²St. Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. Petersburg University;

³Department of Biochemistry Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, Saint Petersburg

For citation: Mozgovaya EV, Androsova NE, Dorofeykov VV. Compared diagnostic value of proteinuria definition applying different methods at pregnant with preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(4):51-56. doi: 10.17816/JOWD66451-56

Received: 17.05.2017

Accepted: 27.06.2017

■ Colorimetric method of protein determination in urine with use of pyrogallol red (PGR) has certain advantages over a routine method of proteinuria determination with use of sulfosalicylic acid (SSA) which is still applied in most clinics in the Russian Federation. For the purpose to determinate the diagnostic significance of proteinuria estimation by different methods at pregnant with preeclampsia, conducted a comparative research of proteinuria levels at 68 pregnant with preeclampsia and at 15 healthy pregnant by two methods: with sulfosalicylic acid and with pyrogallol red. At the same patients the diagnostic significance of protein/creatinine ratio was evaluated when using the method with PGR. It was revealed that proteinuria determination with PGR- method had authentically higher sensitivity, and proteinuria indices when using this method corresponds to the criteria for evaluation of preeclampsia severity specified in the Ministry of Health Russian Federation Order No. 572n 2012 and the Clinical Recommendations “Hypertension during pregnancy. Preeclampsia. Eclampsia”.

sia" (2012). In case of proteinuria determination by method with SSK it is necessary to consider lower sensitivity of the method and adhere to earlier classification of preeclampsia (gestosis) where proteinuria more 1 g/l was regarded as the symptom of severe preeclampsia. Confirmation of the diagnostic significance of protein/creatinine ratio needs further researches.

■ **Keywords:** proteinuria; preeclampsia; pyrogallol red.

Введение

До настоящего времени в литературных источниках не приводятся четкие и однозначные данные об уровне протеинурии здорового человека. В связи с широким выбором наборов для определения белка в моче каждая фирма-производитель указывает свои метод-зависимые референтные интервалы данного показателя. По мнению большинства исследователей, за сутки здоровый человек выделяет не более 150 мг белка. При этом следует учитывать, что экскреция белка с мочой меняется в течение суток, и нередко у практически здорового человека без указаний на заболевание почек в анамнезе в первой утренней порции мочи концентрация белка может быть достаточно высокой, но величина суточной протеинурии может укладываться в пределы 150 мг [1].

Уровень протеинурии является одним из основных критериев для диагностики и оценки степени тяжести одного из наиболее грозных осложнений беременности — преэклампсии. От правильной оценки данного показателя зависит тактика ведения беременности: нуждаемость в стационарном лечении и, что особенно важно, необходимость досрочного родоразрешения в интересах здоровья и жизни матери [2].

На сегодняшний день Минздравом РФ рекомендованы три метода определения общего белка в моче: турбидиметрический с использованием сульфосалициловой кислоты (ССК), фотометрический с использованием пирогаллолового красного (ПГК), экспресс-метод «сухой химии», или тест-полоски (ТП) [3].

Турбидиметрический метод ССК, разработанный F.V. Kingsburi et al. в 1926 г., до сих пор остается самым распространенным в России благодаря простоте выполнения анализа, доступности реактива, возможности приготовления реагента в лабораторных условиях и, главное, экономичности; до настоящего исследования являлся и основным методом, применяемым в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Однако данный метод имеет существенные недостатки: большое стандартное отношение мочи к реагенту ССК, составляющее 1 : 3, что приводит к влиянию различных компонентов мочи на результат анализа; интерференция лекарствен-

ных препаратов, приводящих к ложноположительным или ложноотрицательным результатам; различие белкового состава мочи и калибратора-альбумина; сохранение в моче после преципитации растворимой формы легких цепей иммуноглобулинов и некоторые другие [4].

Экспресс-метод тест-полосок основан на хроматографическом анализе. Диагностические полоски позволяют быстро произвести полуколичественную оценку содержания белка в моче. Основной предпосылкой получения надежных результатов при использовании данного метода служит поддержание стабильного pH, обеспечивающего связывание индикатора с белком в стандартных условиях. При высоком pH мочи, значительном повышении или снижении ее относительной плотности, высоком содержании солей может происходить изменение чувствительности полосок. Полоски, содержащие, как правило, бромфеноловый синий, более чувствительны к альбумину, чем к другим белкам, и не являются надежным индикатором низких уровней протеинурии; в большей мере приспособлены к обнаружению селективной клубочковой протеинурии [5].

Фотометрический ПГК-метод обладает определенными технологическими преимуществами перед ССК-методом: легко автоматизируется, рабочий реактив заводского производства, цвет и мутность мочи не влияет на результат. Данный метод позволяет выявить протеинурию у всех беременных с преэклампсией, тогда как тест-полоски недооценивают степень протеинурии в 20–30 % случаев, а метод с ССК — в 50–60 % случаев [4–8]. В 2015 г. в РФ предложен референтный интервал протеинурии, полученный для колориметрического метода определения белка в моче с использованием ПГК, для беременных женщин вне зависимости от триместра беременности, равный 0,02–0,15 г/л в суточной моче [9].

В современном отечественном акушерстве для постановки диагноза «преэклампсия» руководствуются Приказом МЗ РФ № 572н, а также клиническим протоколом «Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия». В данных документах высшая граница нормы суточной потери белка во время беременно-

сти определена как 0,3 г/л. При использовании тест-полосок — показатель 1+. Определение протеинурии с использованием ТП может применяться у беременных низкого риска по развитию преэклампсии, как более быстрый и дешевый по сравнению с количественным определением белка в 24-часовой порции. Количественное определение белка в суточной порции является золотым стандартом диагностики протеинурии. Кроме того, при подозрении на преэклампсию рекомендуется также использовать такой предположительно чувствительный метод, как отношение протеин/креатинин в суточной моче [10].

Целью данного исследования явилось сравнение результатов определения уровня протеинурии с помощью методов с ССК и ПГК у беременных с преэклампсией, а также оценка информативности показателя соотношения протеин/креатинин у данной категории пациенток.

Материалы и методы

Для сравнения результатов рутинного турбидиметрического метода определения протеинурии с ССК был приобретен и использован прибор Инскан – БК (ООО «Эйлиток», Россия), на котором уровень протеинурии измерялся фотометрическим методом с использованием ПГК.

Исследованы разовые, преимущественно утренние порции мочи у 68 беременных с клиническим диагнозом «преэклампсия» и у 15 пациенток с физиологически протекающей беременностью. Уровень протеинурии измерялся двумя описанными способами; в этих же пробах определялось соотношение протеин/креатинин.

Во-первых, включение в исследование разовых порций мочи было обусловлено потребностями клинического акушерства иметь возможность в течение быстрого времени определить степень тяжести гестоза и тактику ведения беременной. Во-вторых, современные литературные данные показывают наличие высокой корреляции между показателями уровня белка и соотношения протеин/креатинин в суточной моче и в разовых порциях и тем самым подтверждают их диагностическую значимость [11].

Результаты исследования и обсуждение

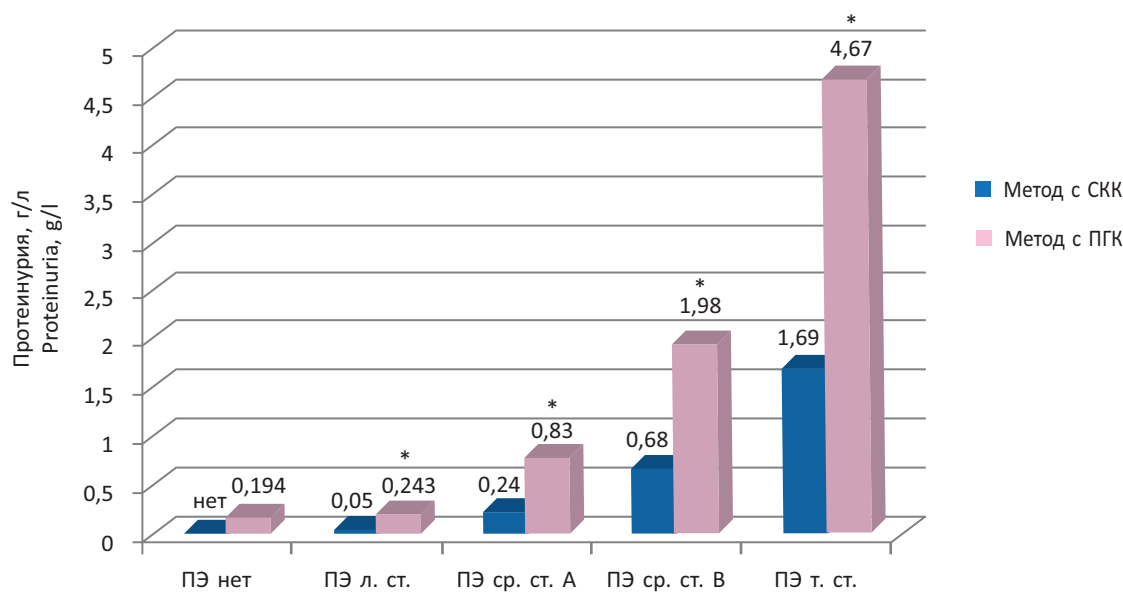
За основу распределения образцов мочи на группы брали пробы, полученные с помощью рутинного метода с ССК. У беременных без ди-

агноза «преэклампсия» уровень протеинурии либо отсутствовал, либо не превышал 0,1 г/л. У беременных с гестозом (преэклампсией) легкой степени уровень протеинурии по данному методу не превышал 0,1 г/л. Беременные с гестозом (преэклампсией) средней степени тяжести были разделены на две подгруппы: с уровнем протеинурии до 0,5 г/л и уровнем от 0,5 до 1,0 г/л. У пациенток с тяжелым гестозом (преэклампсией) протеинурия составила от 1,0 до 2,64 г/л.

Было отмечено, что уровень протеинурии, определяемый методом с ПГК, нарастал по мере утяжеления степени гестоза соответственно росту протеинурии, определяемой методом с ССК, но был достоверно выше во всех группах, что представлено в рисунке 1.

Следует заметить, что в группе пациенток с физиологической беременностью рутинным методом протеинурия вообще не определялась, тогда как при использовании ПГК уровень протеинурии составил $0,194 \pm 0,05$ г/л. В группе с легким гестозом уровень протеинурии составил соответственно $0,05 \pm 0,02$ и $0,243 \pm 0,09$ г/л ($p < 0,05$). Полученные данные позволяют сделать вывод, что при использовании метода определения протеинурии с ПГК следует считать пограничным физиологическим значением уровень 0,2 г/л. В клиническом протоколе «Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия» симптомом гестоза (преэклампсии) указана протеинурия, превышающая значение 0,3 г/л. Очевидно, что пограничный уровень протеинурии 0,2–0,3 г/л, выявляемый методом с использованием ПГК, следует принимать во внимание и учитывать его в зависимости от других клинических проявлений гестоза у беременной.

Протеинурия при гестозе средней степени тяжести варьирует, по разным классификациям, от 0,3 до 1–3–5 г/л. Результаты нашего исследования с очевидностью показывают, что для более ранних отечественных классификаций гестоза (преэклампсии) были приемлемы более низкие пороги протеинурии для определения степени тяжести гестоза, поскольку для ее определения повсеместно использовался рутинный метод с ССК. Так, если методом с ССК при диапазоне уровня протеинурии 0,1–0,5 г/л среднее значение составило $0,24 \pm 0,09$ г/л, то методом с ПГК у этих же пациенток уровень протеинурии составил $0,83 \pm 0,24$ г/л ($p < 0,05$). При более выраженных значениях протеинурии 0,5–1,0 г/л методом с ССК среднее зна-



Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с ССК
 Note: * $p < 0.05$ compared with SSA-method

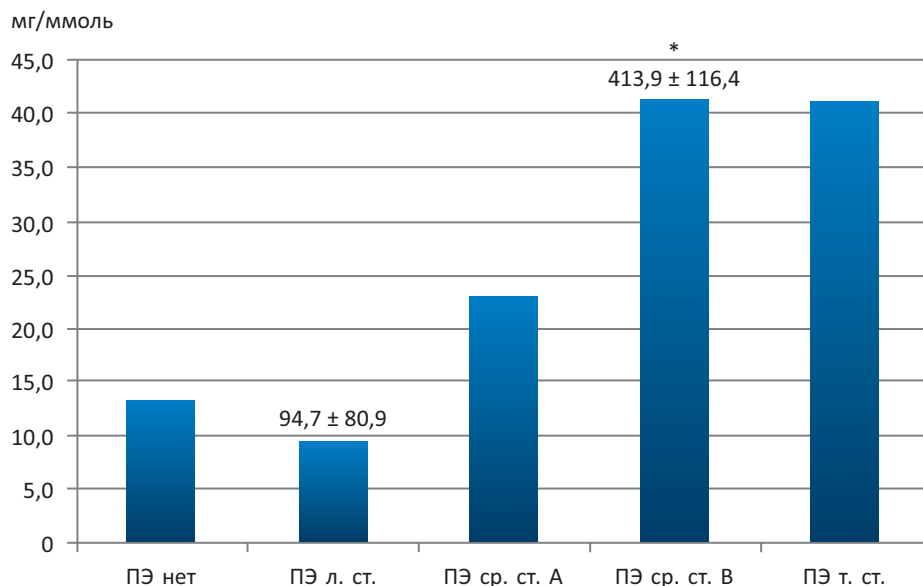
Рис. 1. Уровень протеинурии у беременных в зависимости от метода ее определения и тяжести преэклампсии: ССК — сульфосалициловая кислота; ПГК — пирогаллоловый красный; ПЭ — преэклампсия

Fig. 1. Proteinuria level at pregnant in dependence of method and severity of preeclampsia

чение данного показателя составило соответственно $0,68 \pm 0,11$ и $1,98 \pm 0,58$ г/л ($p < 0,05$). Очевидно, что при использовании более чувствительного метода с ПГК верхним порогом уровня протеинурии, характерного для гестоза

за средней степени тяжести, следует считать 2 г/л.

У беременных с тяжелым гестозом уровень протеинурии, определяемый методом с ССК, составил $1,69 \pm 0,6$ г/л, тогда как у этих же паци-



Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с преэклампсией л. ст.
 Note: * $p < 0.05$ compared with mild preeclampsia

Рис. 2. Соотношение протеин/креатинин в моче у беременных с преэклампсией при определении протеинурии методом с пирогаллоловым красным; ПЭ — преэклампсия

Fig. 2. Protein/creatinin ratio in urine at pregnant with preeclampsia by applying PGR-method

енток протеинурия, определяемая фотометрическим методом с ПГК, составила $4,67 \pm 1,28$ г/л ($p < 0,05$). Очевидно, что при использовании метода определения протеинурии с ПГК гестозу (преэклампсии) тяжелой степени соответствует уровень белка в моче более 3 г/л, а при значениях протеинурии в диапазоне 2–3 г/л тяжесть заболевания следует расценивать в совокупности с другими клиническими симптомами.

Для оценки диагностической значимости соотношения протеин/креатинин при использовании метода с ПГК нами произведен анализ динамики данного показателя в зависимости от наличия и тяжести гестоза (преэклампсии). Результаты представлены на рисунке 2.

Было отмечено, что соотношение протеин/креатинин у беременных существенно возрастало при среднетяжелых формах гестоза по сравнению с физиологической беременностью и гестозом легкой степени. Вместе с тем это соотношение достоверно не отличалось между соседними группами, что на данном этапе не позволяет рекомендовать этот показатель для дифференциальной диагностики степени тяжести гестоза. Кроме того, полученные нами высокие цифры соотношения протеин/креатинин в моче не согласуются с данными результатов других исследований, в которых максимальный уровень этого соотношения при физиологической беременности не превышает 30–60 мг/ммоль [10]. Возможно, при измерении соотношения креатинин/протеин в однократной порции некорректно отмечалось общее количество мочи, что могло привести к большому разбросу полученных данных. Для возможности введения данного показателя в клиническую акушерскую практику необходимы дальнейшие исследования.

Выводы

1. Фотометрический метод определения уровня протеинурии у беременных с использованием пирогаллолового красного является более чувствительным по сравнению с рутинным турбидиметрическим методом с использованием сульфосалициловой кислоты — уровень протеинурии методом с ПГК достоверно выше как при физиологической беременности, так и при гестозе (преэклампсии).
2. При использовании метода определения уровня протеинурии с ПГК следует оценивать этот показатель согласно современному протоколу «Гипертензия во время беремен-

ности. Преэклампсия. Эклампсия», в котором пороговым уровнем для преэклампсии легкой степени считается 0,3 г/л, а тяжелой — 3 г/л [10].

3. При определении уровня протеинурии рутинным методом с ССК следует учитывать его неполную чувствительность и считать значение более 1 г/л признаком тяжелого гестоза (преэклампсии) [13, 14].

Литература

1. Пупкова В.И., Прасолова Л.М. Определение белка в моче и спинномозговой жидкости: информационно-методическое пособие. – Кольцово, 2005. – 43 с. [Pupkova VI, Prasolova LM. Opredelenie belka v moche i spinnomozgovoј zhidkosti: informacionno-metodicheskoe posobie. Kol'covo; 2005. 43 p. (In Russ.)]
2. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. [Ajlamazjan JeK, Mozgovaja EV. Gestoz: teorija i praktika. Moscow: MEDpress-inform; 2008. (In Russ.)]
3. Козлов А.В., Большакова Г.Д., Зимина В.А., Осташова Д.Г. Подходы к стандартизации анализа мочи // Terra Medica. Лаб. диагностика. – 2009. – № 1(21). – С. 3–8. [Kozlov AV, Bol'shakova GD, Zimina VA, Ostashova DG. Podhody k standartizacii analiza mochi. Terra Medica. Lab Diagnostika. 2009;1(21):3-8. (In Russ.)]
4. Козлов А.В., Ларичева Е.С. Концентрация белка в моче: мифы или реальность // Медицинский алфавит. – 2012. – Т. 3. – № 14. – С. 26–31. [Kozlov AV, Laricheva ES. Koncentracija belka v moche: mify ili real'nost'. Medicinskij alfavit. 2012;3(14):26-31. (In Russ.)]
5. Johnson AM, Rohlf's EM, Tietz SL. Fundamentals of Clinical Chemistry. 5th edition. Philadelphia: W.B Saunders Company; 2001.
6. Ларичева Е.С., Андреев Ю.Н., Ребякова Е.Н., Козлов А.В. Способен ли метод определения белка в моче пирогаллоловым красным претендовать на роль основного? // Terra Medica. Лаб. диагностика. – 2009. – № 1(21). – С. 24–31. [Laricheva ES, Andreev JuN, Rebjakova EN, Kozlov AV. Sposoben li metod opredelenija belka v moche pirogallolovym krasnym pretendovat' na rol' osnovnogo? Terra Medica. Lab Diagnostika. 2009;1(21):24-31. (In Russ.)]
7. Dilena BA, Penberthy LA, Fraser CG. Six methods for determining urinary protein compared. Clin Chem. 1983;29:553-57.
8. Yalamati P, Karra ML, Bhongir AV. Comparison of urinary total proteins by four different methods. Am J Obstet Gynecol. 1995Oct;173(4):1111-4.
9. Трифонова А.Н. Клинико-лабораторная оценка протеинурии и специфических белков в моче бере-

- менных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2015. [Trifonova AN. Kliniko-laboratornaja ocenka proteinurii i specificheskikh belkov v moche beremennyh. [dissertation] Saint Petersburg; 2015. (In Russ.)]
10. Сухих Г.Т., Вартапетова Н.В., и др. Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия. Клинический протокол ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. 2012. [Suhih GT, Vartapetova NV, et al. Gipertenzija vo vremja beremennosti. Prejeklampsija. Jeklampsija. Klinicheskij protokol FGBU "Nauchnyj centr akusherstva, ginekologii i perinatologii im. V.I. Kulakova" MZ RF. 2012. (In Russ.)]
11. Haghghi L, Nasiri N, Ebrahimi A, et al. Predictive value of 4-, 8-, and 12-h urine protein and protein-to-creatinine ratio for detection of preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;134(1):62-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.11.023.
12. Bhide A, Rana R, Dhavilkar M, et al. The value of the urinary protein:creatinine ratio for the detection of significant proteinuria in women with suspected preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(5):542-6. doi: 10.1111/aogs.
13. Айламазян Э.К., Репина М.А. Комментарии к клиническому протоколу «Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия» // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61. – № 5. – С. 3–9 [Aylamazyan EK, Repina MA. The usual comment to clinical protocol "Hypertension during pregnancy, preeclampsia, eclampsia". *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2012;61(5):3-9 (In Russ.)]
14. Савельева Г.М., Краснополский В.И., Стрижачков А.Н., и др. Какой классификации гестозов (преэклампсии) должен придерживаться врач в повседневной работе? // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 2. – С. 73–76. [Savel'eva GM, Krasnopol'skii VI, Strizhakov AN, et al. What classification of gestosis (preeclampsia) must a physician adhere to in his/her daily work? *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2013;(2):73-6. (In Russ.)]

■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

Елена Витальевна Мозговая — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, заведующая 3-м отделением патологии беременности ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета ФГБУ ВПО СПбГУ, Санкт-Петербург. **E-mail:** elmozg@mail.ru.

Наталья Евгеньевна Андросова — зав. клинической лабораторией ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Владимир Владимирович Дорофейков — д-р мед. наук, заведующий кафедрой биохимии НГУ им. П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург. **E-mail:** vdorofeykov@yandex.ru.

Elena V. Mozgovaya — doctor of Medical Sciences, leading scientific researcher, the head 3th department of pathology of pregnancy, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; professor of the Department of obstetrics, gynecology and reproductology, med. facult. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg. **E-mail:** elmozg@mail.ru.

Natalya E. Androsova — the chief of clinical laboratory, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Vladimir V. Dorofeykov — the head of biochemistry department, P.F. Lesgaft National Government University, Saint Petersburg. **E-mail:** vdorofeykov@yandex.ru.