

Proteinurie z pohledu internisty

Jan Vachek^{1,2}, Adéla Maříková², Kateřina Oulehle², Oskar Zakiyanov³, Vladimír Tesař¹

¹Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN Praha

²Interní oddělení a hemodialyzační středisko Klatovské nemocnice, a. s., Klatovy

³Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Fyziologická proteinurie se pohybuje kolem 30–100 mg/den, za horní hranici normy je považováno 150 mg/den. Albumin reprezentuje přibližně 15 % celkové proteinurie, zbylých cca 85 % tvoří další plazmatické proteiny (imunoglobuliny, β -2 mikroglobulin, Tamm-Horsfallův mukoprotein). Proteinurie přetrvávající déle než tři měsíce již naplňuje definici chronického onemocnění ledvin bez ohledu na úroveň glomerulární filtrace. V současnosti v rámci určení stadia onemocnění ledvin rozlišujeme tři úrovně albuminurie (A1, A2, A3). Vyšetření albuminu v moči je nedílnou senzitivní součástí při stanovení diagnózy chronického onemocnění ledvin. Přítomnost proteinurie je nezávislým rizikovým faktorem pro kardiovaskulární onemocnění, mortalitu a terminální selhání ledvin – a to jak v obecné populaci, tak u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Přítomnost proteinurie je spojena s vyšší úmrtností kriticky nemocných, stupeň proteinurie po transplantaci ledvin predikuje přežití štěpu a pacienta. Ovlivnění proteinurie farmakologickou i nefarmakologickou léčbou je spojeno se zlepšením prognózy renálního onemocnění.

Klíčová slova: proteinurie, albuminurie, kreatinin, glomerulopatie, poměr protein/kreatinin.

Proteinuria from an internist's point of view

A basal level of proteinuria is about 30–100 mg/day, the upper limit of basal proteinuria does not exceed 150 mg/day which is considered non-pathology. Albumin accounts approximately 15 % of basal protein in the urine, other plasma proteins (immunoglobulins, β -2 microglobulin, Tamm-Horsfall mucoprotein) comprise the remaining 85 % of total quantity non-pathology proteinuria. Persistent proteinuria present for more than three months already meets the definition of chronic kidney disease independently of the stage of the estimated glomerular filtration rate. Patients are classified as A1–A3 based on the level of albuminuria. Examination of the albumin in the urine is one of the single sensitive indicators of chronic kidney disease. Proteinuria is an independent risk factor for cardiovascular disease, overall mortality and end stage renal failure both in general population and in population with chronic kidney disease. Presence of the urinary protein is associated with a higher mortality rate in critically ill patients. The degree of proteinuria after kidney transplantation predicts graft and patient survival in this population. Pharmacological and non-pharmacological treatments that attenuate proteinuria have been associated with better prognosis of kidney disease.

Key words: proteinuria, albuminuria, creatinine, glomerulopathy, protein/creatinine ratio.

Úvod

Hodnocení proteinurie patří k základním screeningovým testům jak u hospitalizovaných, tak i u ambulantních pacientů. Nejde jen o vedoucí symptom primárních a sekundárních glomerulárních poruch, ale i o samostatný patogenetický faktor progresu renální dysfunkce. Přestože zlatým standardem vyšetření proteinurie zůstává sběr moči za 24 hod, lze v současnosti alternativně hodnotit ztráty bílkovin vyšetřením poměru albumin/kreatinin, případně protein/kreatinin v kterémkoli vzorku moči („spot

Tab. 1. Anamnestické údaje a další nálezy nutné ke zhodnocení močového nálezu

Změny vzhledu moči (zpěněná, kalná, krvavá moč), sekrece z močové trubice, vaginální fluor
Celkové příznaky (horečky, noční pocení, váhový úbytek, bolesti skeletu)
Další komplikace nefrotického syndromu (otoky, hypertenze, hyperlipoproteinémie)
Relevantní údaje z osobní anamnézy (hepatitidy, infekce, systémová onemocnění, kloubní symptomatologie, hypertenze, hypercholesterolemie, diabetes mellitus)
Kontakt s infekcí

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jan Vachek, Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN,
U Nemocnice 2, 120 21 Praha 2

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(2): e55–e57

Článek přijat redakcí: 8. 11. 2018

Článek přijat k publikaci: 15. 11. 2019

Tab. 2. Rozdělení proteinurie podle patofyziologie (1, 3, 4, 5–8)

Klasifikace	Nález v moči a patofyziologie
Glomerulární proteinurie	Složení bílkoviny v moči odpovídá plazmatickým bílkovinám. Tento typ proteinurie je zjišťován při primárních i sekundárních glomerulárních poruchách.
Tubulární proteinurie	Nízkomolekulární plazmatické bílkoviny do molekulové hmotnosti 25 000 Da jako např. β ₂ -mikroglobulin nebo RBP (retinol binding protein) jsou filtrovány i u nemocných bez onemocnění ledvin, a to až do množství 2 g/den. Při poruše tubulárních funkcí a snížené zpětné resorpci je zjišťována proteinurie tubulárního typu. Může jít např. o projev strukturního poškození ledvin (intersticiální léze) nebo i funkční léze (např. Fanconiho syndrom).
Prerenální proteinurie	Při zvýšené tvorbě a filtraci nízkomolekulárních proteinů (např. monoklonální lehké řetězce), myoglobin, β ₂ -mikroglobulin dochází ke vzniku prerenální proteinurie po překročení kapacity tubulární zpětné resorpce a katabolizace. Ledviny mohou být primárně jak strukturně, tak funkčně intaktní.
Postrenální proteinurie	Při krvácení nebo sekreci imunoglobulinů (např. IgA) jsou v moči zjišťovány plazmatické bílkoviny.
Albuminurie (dříve tzv. mikroalbuminurie)	Zvýšení albuminu v moči na 30–300 g/den (20–200 µg/min nebo 30–300 µg/mg kreatininu), často je ještě celková proteinurie pod normální mezí (0,15 g/24 hod), jde o typický nález při časném diabetickém onemocnění ledvin.
Funkční proteinurie	Obvykle do 1 g bílkoviny denně (proteinurie glomerulárního charakteru), nejspíše hemodynamicky podmíněná (fyzická námaha, febrilní stavy, distress)
Ortostatická proteinurie	Nejspíše hemodynamicky podmíněná, v případě vyšetření nočního vzorku (kdy pacient ležel) by měl být močový nález negativní. Objevuje se po vertikalizaci, není spojena se onemocněním ledvin.
Arteficiální proteinurie	Přidání bílkoviny (např. vaječného bílku) do moči, pacient odmítá odběr moči katetrizací, k verifikaci nutný odběr moči pod dohledem, případně explorace psychopatologických rysů nebo účelového jednání.

urine“). Pro svou nenáročnost je toto vyšetření preferováno stále častěji. Cílem tohoto sdělení je podat ucelenou informaci o indikacích vyšetřené proteinurie, upozornit na časté chyby a některá úskalí v diagnostice a také uvést tipy a rady z praxe.

Indikace vyšetření

Vyšetření moči a močového sedimentu je indikováno jako screeningový diagnostický nástroj u všech hospitalizovaných i ambulantních nemocných, přičemž jedním ze základních údajů je semikvantitativní posouzení proteinurie.

Již zde je nutné upozornit, že testování moči diagnostickým proužkem (dipstick, např. Heptaphan) je založeno na detekci albuminu, jiné bílkoviny (především paraprotein) nelze tímto způsobem odhalit (1–3).

V případě pozitivního nálezu ve screeningovém testu je indikováno přesnější vyšetření ke kvantifikaci proteinurie, nejlépe provedením sběru moči/24 hod, alternativně pak stanovením poměru protein/kreatinin (3, 4).

Před provedením renální biopsie může v některých případech ke stanovení renální diagnózy přispět i kvalitativní posouzení proteinurie („typizace proteinurie“) (Tab. 1 a 2). Močový nález je však nutné hodnotit v kontextu dalších základních vyšetření ledvin, k nimž dále patří:

- anamnéza (Tab. 1),
- klinické vyšetření
- základní biochemická a hematologická vyšetření krve
- zobrazení ledvin (především ultrazvukovým vyšetřením)

Při sugestivní anamnéze a odpovídajícím dalším laboratorním nálezu (dlouhodobě dekompenzovaný diabetes mellitus, relabující forma primární glomerulonefritidy, mnohočetný myelom) pak je již provádění typizace proteinurie většinou zbytečné.

Glomerulární bazální membránu si lze zjednodušeně představit jako síto, jehož póry jsou volně filtrovány nízkomolekulární bílkoviny jako např. peptidové hormony nebo volné lehké řetězce, bílkoviny s vyšší molekulovou hmotností (albumin, transferin a imunoglobu-

Tab. 3. Kvantifikace albuminurie

Normální hodnoty (A1)	
odpad za definovaný čas	< 20 µg/min
odpad za definovaný čas	< 30 mg/den
ranní nebo jiný vzorek moči	< 20 mg/l nebo < 20 mg/g kreatininu v moči
Albuminurie (A2), dříve tzv. mikroalbuminurie	
odpad za definovaný čas	20–200 µg/min
odpad za definovaný čas	30–300 mg/den
ranní nebo jiný vzorek moči	20–200 mg/l nebo 20–200 mg/g kreatininu v moči
Albuminurie (A3), dříve tzv. makroalbuminurie	
odpad za definovaný čas	>200 µg/min
odpad za definovaný čas	>300 mg/den
ranní nebo jiný vzorek moči	>200 mg/l nebo > 200 mg/g kreatininu v moči

liny) však při normální funkci membrány neprojdou. Dalšími faktory ovlivňujícími propustnost glomerulární bazální membrány (GBM) jsou např. interakce bílkovin s polyanionickou GBM dle jejich elektrického náboje, hemodynamické faktory a další.

Základním vyšetřením, jak již bylo uvedeno, je orientační zkouška testačním proužkem, která postačuje pro většinu klinických situací. V některých případech je však vhodné doplnit vyšetření moči zkouškou s kyselinou sulfosalicylovou: při patologickém nálezu v moči nebo při podezření na možnou přítomnost Bence-Jonesovy proteinurie (pre-renální proteinurie).

Hodnocení vyšetření

Hodnocení proteinurie z libovolného vzorku moči (nemusí jít o ranní moč) značně usnadnilo hodnocení vývoje ztrát bílkovin do moči. Pro svou jednoduchost se uplatňuje stále častěji. Je založeno na předpokladu, že průměrné množství moči vyloučeného kreatininu odpovídá 1 000 mg denně. Je zřejmé, že ve skutečnosti se kreatininurie výrazně u jednotlivých jedinců liší v závislosti na konstituci, objemu svalové hmoty, dietních zvyklostech a podobně.

Podle názoru autorů a v souladu s rozšířenou praxí je však účelné při zjištění proteinurie (např. při pozitivní zkoušce diagnostickým papírkem) vyšetřit alespoň vstupně sběr moči za 24 hod. ke zjištění proteinurie i kreatininurie (tedy i clearance kreatininu), čímž lze získat přesnější odhad funkce ledvin a údaj o kreatininurii, případně využít ke korekci proteinurie při následných kontrolách poměru protein/kreatinin v moči.

Poměr proteinu/kreatininu v moči 0,15 mg/g odpovídá denním odpadům 150 mg bílkoviny a 1 000 mg kreatininu, což je ještě normální nález za předpokladu, že jde o průměrného jedince. Výrazně muskulární jedinec s kreatininurií 2 000 mg a stejným poměrem protein/kreatinin v moči ztrácí již 300 mg bílkovin denně, což již představuje patologickou hodnotu.

Kvantifikace proteinurie

Podle velikosti (ztrát bílkovin do moči za 24 hod) se proteinurie dělí na malou (0,15–1,0 g/den), střední (1,5–3,5 g/den) a velkou – nefrotickou (> 3,5 g/24 hod). Je třeba rozlišit nefrotickou proteinurii (bez dalších komponent nefrotického syndromu) a nefrotický syndrom (otoky, hypalbuminemie, dyslipidemie) (4–7) (Tab. 3).

Časté chyby při stanovení a interpretaci proteinurie

- Vzorek moči není ihned zpracován.
- Nesprávný odběr (febrilní stav, menstruace, zánětlivé onemocnění močových cest)
- Proteinurie udaná v méně obvyklých jednotkách (mmol/mol) je chybně interpretována (např. údaj 400 mg/mmol při záměně jednotek evokuje pouze mírnou proteinurii) (9).
- Bagatelizace albuminurie (zejména při použití staršího názvu „mikroalbuminurie“) (7).

LITERATURA

1. Žabka J. Diferenciální diagnostika proteinurie. In: Viklický O, Dusilová-Sulková S, Rychlík I. Vyšetřovací metody v nefrologii a jejich klinická aplikace. Praha: Tigis 2007; 17–22.
2. Engliš M. Současné možnosti vyšetřování proteinurii. In: Viklický O, Dusilová-Sulková S, Rychlík I. Vyšetřovací metody v nefrologii a jejich klinická aplikace. Praha: Tigis 2007; 13–15.
3. Thongboonkerd V, McLeish KR, Arthur JM et al. Proteomic analysis of human urinary proteins isolated by acetone precipitation or ultracentrifugation. *Kidney Int* 2002; 62: 1461–1469.
4. Kouri T, Fogazzi G, Gant V et al. European Urinalysis Guidelines. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: (Suppl. 231): 1–96.
5. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 205–217.

- Konstatování, že proteinurie není přítomna, na základě negativního vyšetření testovacím proužkem (detekuje pouze albuminurii).
- Konstatování, že myelom je při negativním nálezu bílkoviny v moči (negativní Bence-Jonesova proteinurie) vyloučen. Jde o analo-gii konstatování, že diabetes není přítomen v případě negativní zkoušky na přítomnost glukózy v moči. K vyloučení mnohočetného myelomu je třeba provést vyšetření elektroforézu bílkovin séra, imuno elektroforézu a vyšetření volných lehkých řetězců.

Závěr

Základem vyšetření metody je zkouška testovacím proužkem, která však detekuje spolehlivě pouze albumin, nízkomolekulární proteiny (lehké řetězce imunoglobulinů, tzv. Bence-Jonesova bílkovina při mnohočetném myelomu) zachyceny nejsou, stejně jako albuminurie pod 150 mg albuminu/den. Při vstupním nebo podrobnějším vyšetřování lze proto doporučit současně vyšetření odpadů moči ve 24hodinovém sběru nebo vyšetření poměru bílkovina/kreatinin v ranním (nebo kterémkoli) vzorku moči.

Nedílnou součástí vyšetřovacího programu je základní biochemické a hematologické vyšetření, zahrnující mj. ostatní parametry nefrotického syndromu (hyperlipoproteinemie, hypoproteinemie).

K definitivnímu určení onemocnění ledvin (glomerulopatie nebo tubulointersticiální léze) je nezbytné provedení renální biopsie s morfologickým vyšetřením bioptického vzorku, ideálně specializovaným nefropatologem, to vše v korelaci s aktuálním klinickým a laboratorním nálezem.

Každý pacient s perzistující proteinurií nad 0,5 g/24 hod by měl být vyšetřen nefrologem, aby byla pokud možno zjištěna příčina proteinurie. Ani izolovaná malá proteinurie nevylučuje závažné onemocnění ledvin (např. IgA nefropatii, nebo Fabryho chorobu).

6. Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z et al. The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in type 1 diabetic patients with nephropathy. The Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 904–909.
7. Russo LM, Comper WD, Osicka TM. Mechanism of albuminuria associated with cardiovascular disease and kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66: (Suppl. 92): S67–S68.
8. Levey AS et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 9: 17–28.
9. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/06/psa-risk-preg-wom.pdf> (navštíveno 1. 9. 2018)