

Протеинурия

В.Л. Эмануэль

Медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

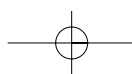
Протеинурия — (появление белка в моче) является одним из наиболее важных и практически значимых симптомов поражения почек и мочевыводящих путей, который встречается в изолированном виде или в сочетании с другими изменениями мочевого осадка в виде эритроцитурии, лейкоцитурии, цилиндрурии, бактериурии.

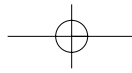
Нередко можно встретить не однозначный ответ на самый простой вопрос: есть ли у здорового человека протеинурия и если есть, то, что считать нормальным диапазоном? Отметим противоречие в приводимых в справочной литературе нормативах: обычно указывают, что концентрация белка в разовой порции не должна превышать 0,033 г/л, в то время как величина суточной протеинурии считается допустимой до 0,15 г/сут (от следов до 50 мг/сут) [Тареева И.Е., 1995], 100 мг/сут [Пушкарев И.А., 1985] и 150 мг/сут [Bergstein J., 1999]. Расчет концентрации белка в моче у здорового человека на основании приведенных «норм»

с учетом усредненного суточного диуреза (1,5 л), показывает возможность наличия до 0,1 г/л белка(!). Эти различия объясняются индивидуальными особенностями экскреции белка. Действительно, для большинства здоровых людей характерна небольшая протеинурия в пределах 50 мг/сут, в то время как в популяции в целом протеинурия достигает более существенных величин. Протеинурия, равная 0,020-0,050 г/сут или до 0,033 г/л имеет место у большинства здоровых людей, но не у всех. У незначительной части (10-15 %) протеинурия может достигать 0,150 г/сут. Кроме того, для оценки протеинурии имеет значение особенности используемых методов, «захватывающих» различный спектр уропротеинов. Общепринятыми методами (проба с сульфосалициловой кислотой — для качественного, биуретовая реакция — для количественного анализа) в моче здорового человека белок, как правило, не обнаруживается. И если в моче обнаружены обычными методами при «общем анализе мочи» сле-

Таблица 1. Белки плазмы крови, обнаруживаемые в моче

Название белка	Мол. масса, кДа	Экскреция, мг/сут
β ₂ -микроглобулин	12	0,1
Лизоцим	14	--
α ₂ -микроглобулин (ретинолсвязывающий протеин)	21	--
Легкие цепи иммуноглобулинов	23	3,3
α ₁ -микроглобулин	31	< 1
β ₂ -гликопротеид	--	0,8
α ₁ -кислый гликопротеин (орозомукоид)	44	0,4
α ₁ -антитрипсин	51	--
Гс-глобулин	51	0,05
Альбумин	69	9,0
Гаптоглобин	85	0,1
Трансферрин	88	1-2
IgG	157	1,1-4,8
IgA(плазменный)	155	3,0
Продукт расщепления фибриногена	--	0,0003
IgA секреторный	395	--
α ₂ -макроглобулин	725	Следы
IgM	900	0,3
b-липопротеид	3200	Следы





ды белка или концентрация его составляет 0,033 г/л, необходимо повторить анализ для выявления возможного заболевания почек. В сомнительных случаях следует исследовать суточную потерю белка с мочой.

Белковый спектр мочи в норме и патологии

Для оценки изменений белкового спектра мочи при патологических состояниях необходимо иметь представление не только о качественном, но и количественном составе белков в норме. В моче здоровых людей обнаружено более двухсот белков, имеющих различное происхождение: одни фильтруются из плазмы крови, другие имеют почечное происхождение или секретируются эпителием мочевого тракта. При использовании современных методов исследования в норме в моче обнаруживается более 30 белков сыворотки крови (табл. 1). Следует отметить, что основным компонентом плазменных белков, экскретируемых с мочой, является альбумин. Принято считать, что здоровый человек за сутки выделяет менее 30 мг альбумина [Larson T., 1994].

В моче также можно обнаружить различные тканевые белки, которые способны проходить через клубочек. Так, в моче здорового человека выявлен ряд тканевых белков, принадлежащих тканям поджелудочной и слюнных желез, сердца, печени, белков групп крови А и В, трансплантационных антигенов. Практически все известные белковые гормоны были обнаружены в моче, а в крови и моче беременных выявлен ряд протеинов, вырабатываемых плацентой. Особый интерес представляют тканевые белки, которые в плазме или моче обычно не выявляются или обнаруживаются в следовых количествах. Повреждение сердечной или скелетных мышц у человека вызывает миоглобинурию, а содержание низкомолекулярных белков увеличивается в моче при повреждении мозговой ткани, опухолевых заболеваниях, миодистрофии Дюшена и других нейромышечных заболеваниях.

Появление в моче ряда белков почечного происхождения является результатом нормальной тубулярной секреции или естественных процессов обновления почечной ткани: растворимый антиген гломерулярной базальной мембраны, повышение которого наблюдается у пациентов с поражением почек; урокалликреин и эритропоэтин. Количественно преобладающий белковый компонент нормальной мочи — мукопротеин Тамма-Хорсфалла имеет исключительно почечное происхождение: он синтезируется эпителиальными клетками толстого восходящего отдела

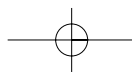
петли Генле и начального сегмента дистальных извитых канальцев за исключением macula densa.

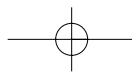
Физиологические и патофизиологические механизмы протеинурии

Определение значения протеинурии и вызвавшей ее причины требует понимания физиологических процессов, связанных с судьбой белка в почке и патофизиологических механизмов протеинурии.

Клубочковый фильтр состоит из трех весьма сложных слоев. Внутренний слой — эндотелий, 30 % поверхности которого составляют поры размером около 40 нм. Эти поры закрыты специальной диафрагмой, так что уже на этом уровне селекция фильтрата определяется не только величиной пор, но и функцией диафрагмы. Кнаружи от эндотелия лежит трехслойная гломерулярная базальная мембрана, проницаемость которой определяется пространственным расположением коллагеновых филаментов и ее электрическим зарядом. С мочевой стороны базальной мембраны расположен еще один барьер — эпителиальная выстилка — подоцитарный аппарат. Подоцит содержит миофиламенты, осуществляющие активную функцию при фильтрации — «насосы ультрафильтрации». Таким образом, гломерулярный фильтр — сложная 4–5-ступенчатая селективная система фильтрации.

Клубочковый фильтрационный барьер пропускает белки в зависимости от их молекулярной массы (ММ), размера и заряда. В норме гломерулярные базальные мембраны нефрона способны пропускать белки, размер которых не превышает 4 нм, а ММ не более 70 кДа. Свободно фильтруются и реабсорбируются в проксимальных канальцах такие белки, как сывороточный альбумин, имеющий ММ около 69 кДа и размер молекулы 3,6 нм, миоглобин (ММ 17 кДа; 1,95 нм), преальбумины (ММ 55 кДа), лизоцим, β 2-микроглобулин, α 1- и α 2-микроглобулины и др. Помимо ММ, размера и конфигурации белковой молекулы большую роль в процессе фильтрации играет ее заряд. Наличие анионных участков, в норме формирующихся в виде ленты на lamina rara externa и lamina rara interna базальной мембраны, подоцитах, эндотелии и мезангиуме затрудняет прохождение отрицательно заряженных макромолекул. Так, прохождение главного белка плазмы крови — альбумина, имеющего отрицательный заряд при физиологических значениях рН, затруднено, главным образом, из-за его заряда. Согласно этим представлениям, физиологическая экскреция белка является результатом взаимодействия клубочко-





вых и канальцевых механизмов, а поражение любого из этих отделов нефрона может приводить к повышенной экскреции белка с мочой — протеинурии.

Обнаружение транзиторной или персистирующей протеинурии не зависимо от наличия или отсутствия клинической симптоматики указывает на необходимость тщательного обследования. Особенно серьезный прогноз имеет протеинурия, сопровождающаяся гематурией и/или другими симптомами поражения почек.

Функциональная протеинурия, не связана с первичным поражением почек и, по определению, исчезает после устранения вызвавшей ее причины. Она может наблюдаться на фоне эмоционального стресса, застойной сердечной недостаточности или эссенциальной гипертензии, у детей при лихорадке, а также после физической нагрузки или переохлаждения. Увеличение экскреции белка с мочой при смене положения тела (переходе в вертикальное положение), которое наблюдается чаще всего у подростков, называется **постуральной** или **ортостатической протеинурией**. Принято считать, что функциональный и ортостатический типы транзиторной протеинурии являются доброкачественными и не требуют углубленного обследования. Однако благодаря использованию современных методов исследования, главным образом прижизненной пункционной биопсии почек и электронной микроскопии, при некоторых видах так называемой физиологической протеинурии удалось обнаружить гистологические изменения в почках, что ставит под сомнение функциональный характер такой протеинурии.

Патологическая протеинурия может быть **преренальной, ренальной и постренальной**.

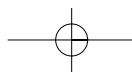
Преренальная или «перегрузочная» протеинурия не связана с поражением почек, а возникает в результате ряда заболеваний или патологических состояний, сопровождающихся повышенным синтезом низкомолекулярных белков (ММ 20-40 кДа), циркулирующих в крови, фильтрующихся нормальными клубочками и не полностью реабсорбирующихся. Она наблюдается при миеломной болезни, макроглобулинемии Вальдестрема, внутрисосудистом гемолизе, рабдомиолизе, моноцитарном лейкозе и некоторых других заболеваниях. Наиболее часто перегрузочная протеинурия обусловлена возрастанием легких цепей иммуноглобулинов (белок Бенс-Джонса), миоглобина, гемоглобина, лизоцима.

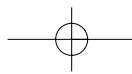
Ренальная протеинурия обусловлена поражением клубочков и/или канальцев почек. В зависимости от локализации патологического процесса в нефроне характерно меняется состав и количество уропротеинов.

При преимущественном поражении клубочков почек, в основном страдает процесс фильтрации. Такая протеинурия относится к **гломерулярному типу**, и может быть связана с потерей полианионного слоя или с нарушением целостности гломерулярных базальных мембран. В первом случае через незаряженный барьер проходят низкомолекулярные белки, в том числе альбумин (3,6 нм), трансферрин (4 нм), но не IgG (5,5 нм); во втором случае в мочу попадают и крупномолекулярные белки. При этом нормальные механизмы реабсорбции белков в проксимальных канальцах ограничены и альбумин, также как и другие макромолекулы будут в избыточном количестве поступать в мочу.

Таким образом, способность поврежденного клубочкового барьера пропускать в мочу белковые молекулы различной молекулярной массы меняется в зависимости от степени и характера повреждения. Поэтому по составу уропротеинов выделяют **высокоселективную, селективную и неселективную** протеинурии. При **высокоселективной** протеинурии в моче обнаруживаются низкомолекулярные белковые фракции — до 70 кДа (в основном альбумин). Нефротический синдром с минимальными изменениями послужил моделью **высокоселективной** протеинурии. При **селективной** протеинурии в моче выявляют белки как низкомолекулярные, так и белки ММ до 150 кДа. И, наконец, при **неселективной** протеинурии в моче обнаруживаются белки с ММ 830-930 кДа.

Для характеристики селективности протеинурии используется определение **индекса селективности**, который рассчитывается как отношение клиренсов высокомолекулярных белков (чаще всего IgG) к низкомолекулярным (альбумину или трансферрину). Низкая величина этого отношения ($<0,1$) указывает на дефект фильтра, связанный с нарушением его способности задерживать заряженные молекулы (**селективная** протеинурия). Напротив, повышение индекса $>0,1$ свидетельствует о **неселективном** характере протеинурии, т.е. индекс селективности протеинурии отражает степень проницаемости клубочкового фильт-рационного барьера для макромолекул. Это имеет очень важное диагностическое значение, так как **селективная** протеинурия характерна для пациентов с нефротическим синдромом с минимальными изменениями и предполагает высокую чувствительность к глюкокортикоидной терапии. В тоже время **неселективная** протеинурия связана с более грубыми изменениями базальной мембраны и наблюдается при различных морфологических вариантах первично хронического гло-





мерулонефрита (мембранозная нефропатия, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз), вторичном гломерулонефрите и, как правило, свидетельствует о резистентности к стероидам. Таким образом, определение селективности протеинурии косвенно позволяет оценить патоморфологический тип поражения клубочков и может служить критерием эффективности проводимой терапии, в том числе кортикостероидной.

Повышение гидростатического давления в капиллярах клубочков в результате изменения тонуса афферентной и эфферентной артериол может также приводить к увеличению количества фильтруемого белка (преимущественно альбумина). Это является вариантом *гломерулярной* протеинурии и может наблюдаться при гиперфильтрации любого происхождения.

Тубулярный тип протеинурии характеризуется нарушением реабсорбции белков в проксимальных канальцах почек и преимущественной экскрецией с мочой низкомолекулярных протеинов (ММ до 40 кДа). В норме низкомолекулярные белки, профильтровавшиеся из плазмы крови, практически полностью реабсорбируются в проксимальных канальцах. В свою очередь, тубулярные повреждения или дисфункции сопровождаются снижением реабсорбции низкомолекулярных белков в проксимальных канальцах почек, что приводит к их повышенной экскреции с мочой. Тубулярная протеинурия обычно не превышает 2 г/1,73 м²/сут.

Низкомолекулярная протеинурия характерна для всех состояний, сопровождающихся поражением интерстициальной ткани почек: интерстициального нефрита различной этиологии, в том числе при действии нефротоксических агентов, включая токсическое действие лекарственных препаратов (салицилаты, аминогликозиды), отторжение трансплантата, инфекции и обструкции мочевых путей, уролитиаза, болезни Вильсона, балканской нефропатии, синдрома Фанкони.

Повышение экскреции низкомолекулярных белков наблюдается и при гломерулонефритах (*смешанный тип протеинурии*), поскольку при высокой фильтрационной нагрузке альбумин снижает тубулярную реабсорбцию низкомолекулярных белков, конкурируя за общие транспортные механизмы.

В качестве индикатора *тубулярной* протеинурии чаще всего используют определение в моче β₂-микроглобулина (ММ 11,8 кДа), ретинол-связывающего белка (ММ 21 кДа), α₁-микроглобулина (ММ 27 кДа), цистатина С (ММ 13 кДа), а также исследуют активность ферментов мочи, имеющих почечное

происхождение. Исследование β₂-микроглобулина в моче получило наибольшее распространение для установления типа протеинурии. Повышение альбуминурии при нормальной экскреции β₂-микроглобулина характерно для клубочковой протеинурии, а преобладающая экскреция β₂-микроглобулина — для канальцевой протеинурии. Однако экскреция β₂-микроглобулина с мочой наблюдается не только при повреждении почечных канальцев при различных заболеваниях почек, но и при онкологической патологии, миеломной болезни, лимфогранулематозе, болезни Крона, гепатитах и т.д. Кроме того, имеется большая вероятность получения ошибочных результатов исследования из-за влияния факторов преаналитического этапа на содержание этого белка.

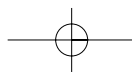
Пострэнальная протеинурия обусловлена попаданием воспалительного экссудата, богатого белком, в мочу при заболеваниях мочевыводящих путей (цистит, простатит).

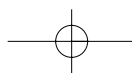
По выраженности (величине) протеинурия может колебаться от микропротеинурии до высокой (нефротической). В частности под термином «микроальбуминурия» понимают экскрецию альбумина с мочой в количестве, превышающем физиологическую норму, но ниже пределов чувствительности обычно используемых методов.

К микроальбуминурии принято относить те случаи, когда с мочой за 24 ч теряется от 30 мг (меньше 20 мкг/мин) до 300 мг альбумина (200 мкг/мин) [Larson T.S., 1994]. Микроальбуминурия может быть единственным проявлением поражения почечного клубочка и является ранним признаком развития диабетической нефропатии у больных с инсулинзависимым и неинсулинзависимым сахарным диабетом. При этом экскреция альбумина повышается задолго до снижения скорости клубочковой фильтрации, определяемой по клиренсу эндогенного креатинина.

Повышенная экскреция альбумина с мочой в настоящее время считается ранним признаком поражения почек при артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, отторжении почечного трансплантата, хроническом пиелонефрите, что может быть использовано для раннего обнаружения и мониторинга субклинических повреждений почек.

Низкая протеинурия (от 300 мг до 1 г/сут) может наблюдаться при острой инфекции мочевыводящих путей, обструктивной уропатии и пузырно-мочеточниковом рефлюксе, тубулопатиях, мочекаменной болезни, хроническом интерстициальном нефрите, опухоли почки, поликистозе. *Умеренная протеинурия*





(1–3 г/сут) может отмечаться при остром канальцевом некрозе, гепаторенальном синдроме, первичном и вторичном гломерулонефрите (без нефротического синдрома), протеинурической стадии амилоидоза. Потеря больших количеств белка с мочой (>3 г/сут) почти всегда связана с нарушением функции клубочкового фильтрационного барьера в отношении размера или заряда белков, что приводит к развитию нефротического синдрома (*нефротическая протеинурия*).

Информативность различных методов выявления белка в моче

Содержание белка в моче здоровых людей часто находится на пороге чувствительности большинства известных методов и поэтому зачастую не удается достаточно четко определить степень протеинурии, что связано с: 1) большими индивидуальными колебаниями содержания белка в моче; 2) неоднородным составом белков; 3) трудностями подбора методов, позволяющих одновременно определять все плазменные и тканевые белки мочи, так как способность отдельных белковых компонентов осаждаться под влиянием химических агентов различна. Определение общего белка является некоторым компромиссом, так как не существует метода, который позволил бы определить весь спектр уропротеинов.

Все *качественные пробы* для обнаружения белка в моче основаны на способности белков к денатурации под влиянием различных физических и химических факторов: проба Геллера (с концентрированной азотной кислотой), проба с кипячением, проба с трихлоруксусной или сульфосалициловой кислотами. Последняя представляет собой чувствительный и наиболее простой в исполнении метод, поэтому ее считают наиболее подходящей для выявления патологической протеинурии. Качественная проба с сульфосалициловой кислотой становится положительной, если концентрация белка составляет не менее 10 мг/100 мл мочи.

Определение белка в моче с помощью тест-полосок относится к *полуколичественным методам*. Так как в диагностических полосках в качестве индикатора чаще всего используется бромфеноловый синий, они оказываются более чувствительными к альбуминам. При этом бумажные индикаторы часто выявляют те концентрации белка, при наличии которых проба с сульфосалициловой кислотой остается еще негативной. Однако обычные тест-полоски не могут определить концентрацию альбумина в моче менее 30 мг/дл, следовательно, не могут быть использованы

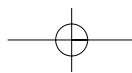
для выявления микроальбуминурии. В тоже время диагностические полоски менее чувствительны к мукопротеинам и низкомолекулярным белкам и не выявляют белок Бенс-Джонса. Необходимо помнить, что использование тест-полосок при наличии в моче рентгеноконтрастных препаратов и высоких значений рН мочи (выше 7,0) могут давать ложноположительный результат. В связи с тем, что при использовании бумажных индикаторов оценка результатов производится визуальным методом, полученные данные следует рассматривать как ориентировочные и использовать в качестве скрининга.

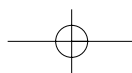
Для *количественной оценки* белка в моче наибольшее распространение получили турбидиметрические методы. Они основаны на снижении растворимости белков мочи вследствие образования суспензии взвешенных частиц под воздействием преципитирующих агентов. Использование сульфосалициловой кислоты в качестве денатурирующего агента обеспечивает методу достаточную чувствительность. В тоже время под воздействием сульфосалициловой кислоты светорассеивающая способность частиц, образующихся из альбумина, в четыре раза превосходит светорассеивание частицами, образующимися в тех же условиях из глобулинов. Использование трихлоруксусной и фосфорно-вольфрамовой кислот значительно повышает чувствительность метода.

Наиболее чувствительными и точными являются фотометрические методы определения общего белка мочи, основанные на специфических цветных реакциях белков – биуретовой реакции и по методу Лоури, а также методы, основанные на способности различных красителей образовывать комплексы с протеинами (Понсо S, Кумасси бриллиантовый синий и пирогаллоловый красный).

Современный метод оценки суточной протеинурии основан на измерении концентрации белка и креатинина в разовой порции мочи. Отношение белок/креатинин (мг/мг) приблизительно соответствует суточной протеинурии (г/сут на 1,73 м² поверхности тела). У здоровых лиц это отношение меньше 0,2, а при патологии колеблется в пределах 0,2–3,5, т.е. увеличивается по мере увеличения протеинурии.

Многочисленные методы были разработаны для выделения и идентификации отдельных белков мочи. Так, для определения белкового спектра мочи широко используют электрофорез на различных носителях – агарозе, ацетатцеллюлозе, полиакриламидном геле, иммуноэлектрофорез или изоэлектрическое фокусирование. Эти методы пригодны в основном




ПРОБЛЕМЫ ПАТОЛОГИИ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

для идентификации, а не для количественного определения белков. Сопоставление электрофореграмм образцов мочи и сыворотки крови указывает на степень селективности гломерулярной протеинурии.

Наиболее удобными для идентификации отдельных белков в моче считаются иммунохимические методы, в частности иммуноферментный анализ, благодаря высокой чувствительности, специфичности, относительной легкости и скорости выполнения. В то же время высокая стоимость реактивов препятствует более широкому использованию данной группы методов в обычной клинической практике.

Диагностическая значимость определения микроальбуминурии обуславливает совершенствование аналитических методов ее выявления. Все количественные методы определения альбумина в моче основаны на иммунологической реакции: радиоиммунологический анализ, иммуноферментный анализ, радиальная иммунодиффузия, иммунотурбидиметрия и лазерная нефелометрия. Все указанные методы обладают высокой чувствительностью и специфичностью, поэтому выбор конкретного метода определяется аналитическими и, в большей степени финансовыми возможно-

стями лаборатории. Полуколичественные методы определения микроальбуминурии с применением реактивных полосок представляют собой попытку снижения стоимости для более широкого использования в качестве скрининга и мониторинга ранних стадий нефропатий, особенно в группах риска.

Рассмотренные закономерности и методы диагностики позволяют подойти к дифференциальной диагностике почечной патологии и выяснению причин протеинурии при иных заболеваниях (таб. 2).

Очевидно одно: сегодня говорить о протеинурии вообще недостаточно. Нужно рассматривать дифференцированно состав экскретируемых с мочой белков, оценивать селективность протеинурии. Неселективная протеинурия клубочкового происхождения — показатель серьезных повреждений гломерулярного фильтра, в частности поражения базальной мембраны. Диагностически важным является появление и/или нарастание неселективной протеинурии у больных с прогрессирующей почечной патологией.

В заключении необходимо отметить, что диагностическая значимость протеинурии оценивается в совокупности всех признаков мочевого синдрома.

Таблица 2. Формы (виды) протеинурии и белки-маркеры

Форма протеинурии	Причина	Белки мочи	Выделение, г/сут	Белок-маркер
Преренальная	Увеличение выделения низкомолекулярных белков в плазме, тубулярные потери	Гемоглобин, миоглобин, белок Бенс-Джонса	0,1-50	Общий белок повышен при нормальном уровне альбумина
Постренальная	Кровотечение или экссудация в мочевыводящих путях	Белок Tamm-Horsfall, IgA, белки плазмы	Варьирует	α_2 -макроглобулин, аполипопротеин А-I
Ренальная	Причина	Мол. масса белка, кДа	Выделение, г/сут	Белок-маркер
<i>Селективная гломерулярная</i>	Повышенная клубочковая проходимость белков анионов средней величины	50-70	0,03-0,3	Альбумин, Трансферрин
<i>Неселективная гломерулярная</i>	Повышенная клубочковая проходимость высокомолекулярных белков плазмы	50->150	1,5-20	Альбумин, IgG
<i>Тубулярная</i>	Сниженная тубулярная реабсорбция низкомолекулярных белков	10-70	0,15-15	α_1 -микроглобулин, β_2 -микроглобулин, ретинолсвязывающий белок, цистатин С, N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза
<i>Смешанная</i>	Повышенная клубочковая проходимость высокомолекулярных белков при вторичном нарушении тубулярной реабсорбции	10->150	0,15-20	Альбумин, α_1 -микроглобулин, общий белок

