

## Možnosti diagnostiky a léčby proteinurie

*MUDr. Jan Vachek*

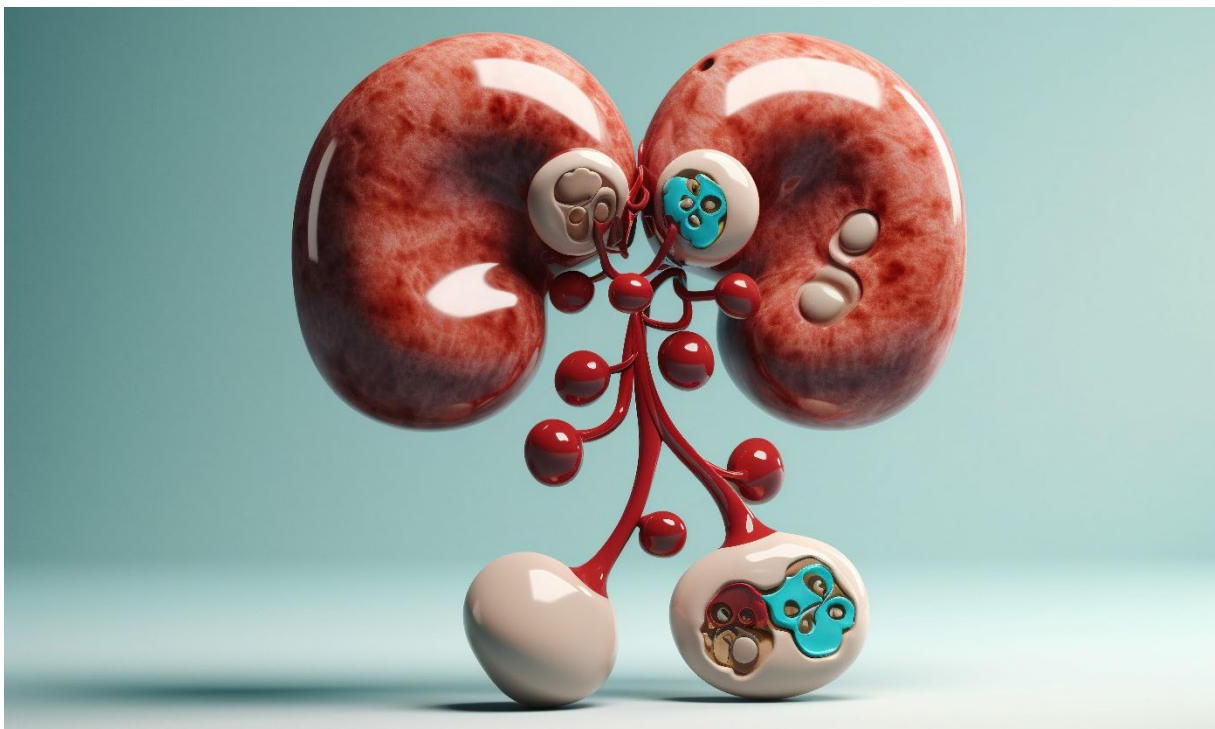
*Klinika nefrologie 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze*

*Interní oddělení Klatovské nemocnice a. s.*

### Abstrakt

Proteinurie není jen kardinálním symptomem primárních a sekundárních nefropatií, ale i samostatným patogenetickým faktorem progresu těchto onemocnění. Spolu s hodnotou sérového kreatininu, hodnocením erytrocytů v moči a sonografií ledvin patří kvalitativní a kvantitativní údaj o proteinurii k základním nefrologickým vyšetřením. Ke screeningu proteinurie se v běžné praxi užívá vyšetření testovacím proužkem – „dipstick“, tím však nelze

1



odhalit malou albuminurii, Bence-Jonesovu proteinurii (volné lehké řetězce např. při mnohočetném myelomu) a známky tubulointersticiálních onemocnění. Pro přesnější vyhodnocení albuminurie, resp. proteinurie lze doporučit vyšetření poměru koncentrací albuminu/kreatininu ve vzorku moči, případně vyšetření odpadu bílkovin v moči za 24 hodin.

Cílem sdělení je podat lékařům mimo obor nefrologie stručnou informaci o tomto důležitém příznaku různých renálních i extrarenálních onemocnění a současně informovat o některých pokrocích v jejich diagnostice a terapii v posledních letech – z pohledu nefrologa pečujícího o dospělé pacienty.

**Klíčová slova:** proteinurie, albuminurie, chronické onemocnění ledvin, ACE inhibitory, sartany, SGLT2 inhibitory (inhibitory sodíko-glukózového transportéru 2)

Zdravý dospělý člověk vylučuje denne močí do 150 mg bílkovin, z čehož největší část představuje uromodulin<sup>1</sup> (Tamm-Horsfallův protein) a imunoglobulin A. Za normálních okolností je tedy v moči přítomno jen zcela minimální množství plazmatických bílkovin. Pro velké bílkovinné molekuly (napr. IgG) a středně velké bílkovinné molekuly s negativním nábojem (napr. albumin) je glomerulární bazální membrána za normálních okolností prakticky nepropustná. Malé bílkovinné molekuly (napr. alfa 1 mikroglobulin) procházejí glomerulární membránou volně, v tubulech jsou štěpeny a zpětně resorbovány. Z kvalitativního vyšetření močových bílkovin lze proto usuzovat na typ renálního poškození. Přehled základního rozdělení proteinurie uvádí *tabulka 1*:

2

**Tab. 1.:** Základní klasifikace proteinurie

Tab. 1. Základní klasifikace proteinurie	
Tíže proteinurie	Nefrotická (nad 3,5 g/24 hodin) Nedosažující nefrotických hodnot (pod 3,5 g/24 hodin) ■ střední (1–3,5 g/24 hodin) ■ malá (méně než 1 g/24 hodin)
Typizace proteinurie	Albuminurie Nízkomolekulární bílkoviny
Podle lokalizace postižení	Glomerulární Non-glomerulární

Ve většině případů je proteinurii možno zaradit do jedné z následujících kategorií uvedených v *tabulce 2*.

<sup>1</sup> Význam uromodulinu není zdaleka objasněn, přesto v posledních letech došlo k významnému pokroku v znalostech o jeho funkci. Uromodulin vykazuje protektivní vliv vůči tvorbě močových konkrémentů a chrání před zánětem. Jeho koncentrace lze měřit nejen v moči, ale i séru. Pokles uromodulinu je prediktorem poklesu renální funkce (i funkce renálního transplantátu), u dialyzovaných pacientů jsou jeho koncentrace neměřitelné. Současně jsou nízké koncentrace uromodulinu spojeny se zhoršením řady laboratorních markerů (např. LDL cholesterol, zánětlivé ukazatele apod.)

Tab. 2: Hlavní typy proteinurie

Typ proteinurie	Patofyziologie a nález	Další postup
<b>Glomerulární proteinurie</b>	Složení bílkovin v moči odpovídá složení plazmatických bílkovin při poruše glomerulární kapilární stěny (především glomerulární bazální membrány – GBM), dominující bílkovinou v moči je albumin.	Diagnostika a léčba chronického onemocnění ledvin (nefrologem), měla by být zvažena renální biopsie
<b>Tubulární proteinurie</b>	Nízkomolekulární proteiny o molekulové hmotnosti do 25 kDa jako např. beta-2-mikroglobulin jsou volně filtrovány glomerulární bazální stěnou a metabolizovány v tubulech. Přítomnost tubulární proteinurie svědčí pro strukturní renální lézi (např. intersticiální nefritida) nebo funkční poškození (např. Fanconioho syndrom).	Objasnění stavu nefrologem
<b>Prerenální proteinurie („overflow proteinuria“)</b>	Při excesivní tvorbě a filtraci nízkomolekulárních proteinů (např. volně lehké řetězce při mnohočetném myelomu nebo myoglobinu při rhabdomyolýze) dojde k překročení tubulární resorpční a katabolizační kapacity. Nejde o primární onemocnění ledvin, ty mohou být strukturně i funkčně zcela intaktní.	Objasnění stavu nefrologem, dále podle vyvolávající příčiny (např. léčba mnohočetného myelomu), v případě rhabdomyolýzy zjištění příčiny a další diagnostika podle předpokladané příčiny (např. vysazení statinů, svalová biopsie...)
<b>Postrenální proteinurie</b>	Obsah plazmatických bílkovin v konečné moči je zvýšen (např. při krvácení nebo zvýšené exsudaci IgA nebo zánětlivých proteinů). Patognomonický je (izolovaný) nález bílkovin s vysokou molekulovou hmotností (nad 400 kDa), které neprocházejí glomerulární bazální stěnou ani při jejím velmi závažném poškození.	Tento nález dominuje mezi urologickými příčinami proteinurie (hlavně makrohaturie - pak je nutno objasnit zdroj krvácení). Je-li urologický nález normální, pak nefrologické vyšetření.
<b>Albuminurie</b>	Tento typ proteinurie je charakteristický pro časná stadia diabetické a hypertenzní nefropatie. Albuminurie je nezávislým rizikovým faktorem zvýšení kardiovaskulární mortality nejen u pacientů se sníženou glomerulární filtrací, ale i u obecné populace dospělých bez zjištění poruchy funkce ledvin.	Včasná detekce a terapeutické ovlivnění albuminurie úže významným způsobem přispěje k redukci rizika KV mortality. Postačující je vyšetření albuminurie ze vzorku ranní moči s frekvencí 1 - 4x ročně, v závislosti na míře rizika progresse nefropatie a úrovni vstupní albuminurie.  Klíčová je léčba základního onemocnění (arteriální hypertenze, diabetu mellitu). K léčbě arteriální hypertenze jsou preferovány ACE inhibitory a sartany, anti-proteinurický efekt mají i některá další antihypertenziva. Léčba diabetického onemocnění ledvin doznala v posledních letech značných změn, kromě ACE inhibitorů (sartanů) zahrnuje i novější antidiabetika ze skupiny SGLT2 inhibitorů (dapa- a empagliflozin), novější nesteroidní mineralokortikoidní antagonisty (finerenon) a také velmi pravděpodobně i antidiabetika a antiobezitika ze skupiny GLP-1 agonistů (semaglutid).
<b>Funkční proteinurie</b>	Proteinurie až 500 mg/d, často při febrilních stavech, po expozici chladu nebo horku, při změně polohy (ortostatická proteinurie), při emočním stresu, srdečním selhání, po některých léčích. Za příčinu jsou považovány hemodynamické změny. Není spojena s otoky.	Jde o diagnózu per exclusionem, nutné je opakované stanovení proteinurie za standardních podmínek (např. v denní a noční porci, v klidu a po zátěži atd.). Zřejmě mají pacienti s funkční proteinurií vyšší riziko rozvoje renálního onemocnění, proto by měli být sledováni nefrologem dlouhodobě.
<b>Smíšená proteinurie</b>	Kombinace glomerulární a tubulární proteinurie svědčí obvykle pro rozsáhlý zánik nefronů.	Diagnostika a léčba chronického onemocnění ledvin (nefrologem), měla by být zvažena renální biopsie
<b>Arteficiální proteinurie</b>	Obvykle masivní proteinurie způsobená přidáním exogenní bílkoviny (obvykle vaječného bílku), tíže proteinurie pak zpravidla neodpovídá ostatním nálezům	Při podezření na arteficiální proteinurii odběr cévkované moči pod dohledem

## Etiologie proteinurie

Proteinurie je významnou součástí močového nálezu u většiny primárních glomerulopatií, a to jak proliferativních (nejčastěji IgA nefropatie, membranoproliferativní glomerulonefritida), tak neproliferativních (nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulu, fokálně segmentální glomeruloskleróza, membranózní nefropatie, fibrilární a imunotaktoidní glomerulonefritida). Ze sekundárních glomerulopatií jde o systémové vaskulitidy (ANCA-asociovaná vaskulitida, Henoch-Schonleinova purpura = nověji IgA vaskulitida atd.) a další systémová onemocnění (arteriální hypertenze ve stadiu orgánových komplikací, diabetes mellitus, amyloidóza, nemoci z lehkých řetězců – mnohočetný myelom). Tíže proteinurie a její kombinace s tíží erytrocyturie umožňuje do jisté míry predikovat typ glomerulární léze, nemůže však nahradit bioptickou diagnózu.

Přesto v posledních letech byla identifikována řada různých sérových markerů, které v kombinaci s močovým nálezem a odpovídající anamnézou mohou přispět ke stanovení diagnózy bez nutnosti renální biopsie. Např. jde o membranózní nefropatii spojenou s pozitivitou autoprotilátek anti PLA2R (protilátky proti fosfolipáze 2).

4

## Vyšetřovací postup u proteinurie

Pri vyšetřování proteinurie má zásadní význam kvalitní odběr anamnézy s fyzikálním vyšetřením, anamnestické údaje zahrnují:

- Změny vzhledu moči (zpěněná, kalná, krvavá moč), sekrece z močové trubice, vaginální fluor – toto může vést k úvaze o kontaminaci, zánětlivém původu proteinurie. Zpěněná moč je však suspektní z masivní proteinurie.
- Celkové příznaky (horečky, noční pocení, váhový úbytek, bolesti skeletu) - známky kompatibilní se zánětlivým stavem (pyelonefritida) jsou obvykle dramatické, naopak známky systémového onemocnění jako např. bolesti skeletu, bledý vzhled při anémii musí vést k suspekci na mnohočetný myelom.
- Další komplikace nefrotického syndromu (otoky, hypertenze, hyperlipoproteinemie)
- Relevantní údaje z osobní anamnézy (hepatitidy, infekce, systémová onemocnění, klubovní symptomatologie, hypertenze, hypercholesterolemie, diabetes mellitus)
- Kontakt s infekcí

V praxi patří k základním vyšetřovacím metodám vyšetření testovacím proužkem. Je však nutné znát limity tohoto vyšetření – detekuje spolehlivě pouze albumin, nízkomolekulární proteiny (lehké řetězce imunoglobulinu, 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 současné vyšetření odpadu moči ve 24-hodinovém sběru nebo vyšetření poměru bílkovina/kreatinin či albumin/kreatinin v ranním (nebo kterémkoli) vzorku moči.

Albuminurie je především u pacientů s arteriální hypertenzí a diabetem mellitem citlivějším markerem renálního poškození než celková proteinurie. Vyšetřování albuminurie je již více let standardem v managementu těchto onemocnění.

Od 24-hodinového sběru moči se však v posledních letech ustupuje pro chybovost na straně pacienta, ale i na straně personálu (např. v nemocnici). Proto je již jednoznačně v praxi preferováno stanovování poměru albuminu vůči kreatininu v moči (a proteinu/kreatininu), což je nezatěžující, proveditelné z libovolného vzorku a dobře porovnatelné v čase. Určitým problémem může být existence různých jednotek. Pokud nálezy pocházejí z různých laboratoří, je třeba se přesvědčit, zda byly užity stejné jednotky.

Určení albuminurie pomocí stupňů tíže (A1, A2, A3) – viz *tabulka 3* – bylo zavedeno do standardní nomenklatury chronického onemocnění ledvin, vedle úrovně renální funkce a pravděpodobné či diagnostikované příčiny onemocnění ledvin.

*Tabulka 3: Kategorie albuminurie a proteinurie podle tíže a porovnání různých jednotek*

<b>Kategorie</b>	<b>Albuminurie [mg/24 h]</b>	<b>ACR [g/mol kreatininu]</b>	<b>Proteinurie [mg/24 h]</b>	<b>PCR [g/mol kreatininu]</b>
<b>A1</b>	< 30	< 3	< 150	< 15
<b>A2</b>	30 až 300	3 až 30	150 až 500	15 až 50
<b>A3</b>	> 300	> 30	> 500	> 50

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

Vyšetření proteinurie v laboratoři je založeno buď na denaturaci bílkovin kyselinou sulfosalicilovou nebo trichloroctovou a turbidimetrickém měření zákalu, nebo na vazbě barviv na bílkoviny.

V případě těžší proteinurie s rychlou progresí nebo bez jasných anamnestických údajů (hypertenze, diabetes mellitus) je indikováno podrobnější vyšetření včetně sérologických a imunologických vyšetření, výběroveš pak typizace proteinurie (elektroforéza močových bílkovin, SDS-PAGE). Ačkoli byly v poslední době identifikovány autoprotilátky specifické pro některá renální onemocnění (např. zmíněné protilátky anti PLA 2R u idiopatické membranózní nefropatie), zůstává dosud ve většině případů k definitivnímu určení renoparenchymatózního onemocnění (glomerulopatie nebo tubulointersticiální léze) nezbytné provedení renální biopsie s morfologickým vyšetřením biotického vzorku, ideálně specializovaným nefropatologem, to vše v korelaci s aktuálním klinickým a laboratorním nálezem.

6

Každý pacient s perzistující proteinurií nad 0,5g/24 hodin by měl být vyšetřen nefrologem, aby byla pokud možno zjištěna příčina proteinurie. Ani izolovaná malá proteinurie nevyklučuje závažné onemocnění ledvin (např. IgA nefropatii, nebo Fabryho chorobu), které může (pokud není včas diagnostikováno a léčeno) progredovat do chronického selhání ledvin.

Z pohledu nefrologa je třeba uvést, že díky pokrokům v posledních letech lze řadu dosud obtížně léčitelných renálních příčin proteinurie úspěšně léčit (zejména diabetické onemocnění ledvin, IgA nefropatii, další glomerulopatie).

#### Literatura

1. Hirt-Minkowski P, Burkhalter F, Dickenmann M. Proteinurie - Bedeutung und diagnostisches Vorgehen. *Ther Umsch.* 2013 May;70(5):296-303. German. doi: 10.1024/0040-5930/a000406. PMID: 23619183.
2. Sidler D, Huynh-Do U. Urindiagnostik im 21. Jahrhundert: alles andere als obsolet! [Urinalysis in the 21st century: anything but obsolete!]. *Praxis (Bern 1994).* 2015 Mar 25;104(7):349-52. German. doi: 10.1024/1661-8157/a001962. PMID: 25804777

3. Pallet N, Bastard JP, Claeysens S, Fellahi S, Delanaye P, Piéroni L, Caussé E; groupe de travail SFBC, SFNDT, SNP. Proteinuria typing: how, why and for whom? *Ann Biol Clin (Paris)*. 2019 Feb 1;77(1):13-25. English. doi: 10.1684/abc.2018.1401. PMID: 30799294.
4. Burton C, Harris KP. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1996 Jun; 27(6): 765–775.
5. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet*. 2009 Aug 15; 374(9689): 543–550.
6. Sandmark DK, Messé SR, Zhang X, et al. Proteinuria, but Not eGFR, Predicts Stroke Risk in Chronic Kidney Disease: Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Stroke*. 2015 Aug; 46 (8): 2075–2080.
7. Viklický O., Tesař V. Et al.: *Klinická nefrologie*. Grada: Praha 2015.
8. Zima T et al.: Doporučení ČNS a ČSKB ČLS JEP k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie). *Postgraduální nefrologie*. 2021, roč. 19, č. 3, s. 30-39
9. Bailey CJ, Day C, Bellary S. Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep*. 2022 Jan;22(1):39-52. doi: 10.1007/s11892-021-01442-z. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35113333; PMCID: PMC8888485.
10. Podracká L, Šašinka M, Kováčová A, Böör A, Filka J. Lysozymúria – jednoduchá metóda na dôkaz tubulointerstiálneho poškodenia obličiek. *Detský Lekár* 1994;1(4): 149–150.