

ПРОТЕЇНУРІЯ

Shane Roy, III, MD

Proteinuria. *Pediatric Annals* 1996; 25 (5): 277–282.

У загальній педіатричній практиці при рутинному аналізі сечі часто виявляють протеїнурію. При обстеженні 8954 дітей віком 8–15 років у 10,7% з них виявили протеїнурію у кожному четвертому аналізі, а у 2,5% дітей з цієї групи в кожному другому. Протеїнурія може бути доброякісною, якщо вона є транзиторною або поєднується з лихоманкою, фізичним навантаженням, застійною серцевою недостатністю, а також корчами; однак вона може виявитись і ключем до діагностики гломерулонефриту, нефротичного синдрому чи деяких інших ниркових захворювань (Табл. 1).

Визначення

Є декілька клінічних методів для виявлення протеїнурії. Діагностичні стрічки для сечі (наприклад, Albustic) виявляють тільки альбумін і забезпечують якісну оцінку екскреції протеїну з сечею. Якщо сеча має виражену лужну реакцію ($\text{pH} > 7,0$), то це може дати псевдо-позитивний результат на альбумін, це ж може трапитись, якщо сеча забруднена антисептиками, такими як хлоргексидин чи хлорид бензалконіуму. Псевдонегативні результати на білок можуть траплятися при розведенні сечі або при патологічних станах, коли домінуючим білком сечі не є альбумін. Діагностичні стрічки дають такі градації протеїнурії: негативний результат, сліди білка, 1+, 2+, 3+ та 4+ (Табл. 2). Оскільки ступінь протеїнурії в розведеної сечі може інтерпретуватись як 2+, а в концентрованій сечі того самого пацієнта — як 4+, то для кількісної оцінки екскреції білка з сечею важливими є альтернативні методи.

Якщо в асимптоматичної дитини при виконанні випадкового стрічкового діагностичного тесту виявляють протеїнурію, то цей тест треба повторити два і більше разів перед тим, як розпочинати поглибленіше обстеження

Традиційно кількісне визначення екскреції білка з сечею проводили, збираючи її через певні проміжки часу протягом 12–24 годин. У дітей нормальний показник екскреції білка з сечею не перевищує $4 \text{ мг/м}^2/\text{год}$, патологічна екскреція — $4\text{--}40 \text{ мг/м}^2$, нефротичний синдром діагностують, коли екскреція перевищує $40 \text{ мг/м}^2/\text{год}$ чи $> 1 \text{ г/м}^2/\text{день}$.

Іншим методом є визначення співвідношення (Upr/Ucr) білка сечі (в мг/дл) до креатиніну сечі (мг/дл) у випадково взятому аналізі сечі. Цей показник добре корелює з величиною екскреції білка за 24 години. Проводити аналіз випадкового зразка сечі легше (насамперед у новонароджених і дітей до 1 року) і значно дешевше (якщо врахувати, що для збирання 24-годинної порції сечі необхідна 1–2-денна госпіталізація пацієнта). Цей метод також дає змогу уникнути помилок при втраті деяких порцій сечі або її змішуванні зі стільцем. Нормальне співвідношення Upr/Ucr у дітей старшого віку є $< 0,2$, а в дітей перших місяців життя — $< 0,5$. Величина $\text{Upr/Ucr} > 1,0$ вказує на форму нефротичної протеїнурії.

Початкова оцінка

Якщо в асимптоматичної дитини при виконанні випадкового стрічкового діагностичного тесту виявляють протеїнурію, то цей тест треба повторити два і більше разів перед тим, як розпочинати поглибленіше обстеження. Коли ж позитивним є тільки перший аналіз, то таку протеїнурію розглядають як транзиторну чи ізольовану й рекомендують обмежитись тільки

рутинним медичним наглядом. Типовими причинами транзиторної протеїнурії є фізичні навантаження, лихоманка та дегідратація.

Якщо білок у сечі є підвищеним тільки при його визначенні у положенні дитини стоячи (але білок не виявляють, коли зразок сечі беруть у положенні дитини лежачи), то цей стан визначають як ортостатичну або постуральну протеїнурію. В асимптоматичної дитини з виявленою ізольованою протеїнурією наступним діагностичним кроком є виключення ортостатичної протеїнурії.

Це можна зробити різними способами:

- взірці сечі отримують, коли дитина є в стані спокою, а також у момент активності; і визначають наявність білка за допомогою стрічки;

- збирають 12-годинні порції сечі під час перебування в положенні лежачи та під час повсякденної діяльності; проводять кількісну оцінку екскреції протеїну в цих порціях;

- отримують випадково взяті взірці сечі в стані спокою та під час активності і визначають співвідношення Upr/Ucr в обох взірцях.

Діагностичні стрічки мають нижчу чутливість щодо виявлення патологічної протеїнурії, коли взірець сечі отриманий у положенні дитини лежачи, а збір сечі потребує багато часу й пов'язаний з можливими помилками при збиранні. Тоді як співвідношення Upr/Ucr у взірцях сечі, взятих у стані спокою та під час активності, дає змогу уникнути цих проблем і є корисним при оцінці дітей з приводу ортостатичної протеїнурії. Окрім того, при ортостатичній протеїнурії екскреція протеїну з сечею рідко перевищує 1 г/день. Було проведено небагато довготривалих досліджень ортостатичної протеїнурії в дітей. Натомість у дорослих перебіг ортостатичної протеїнурії виявився відносно доброякісним протягом 20–50-річного періоду спостереження. Тепер діти з ортостатичною протеїнурією повинні проходити щорічне контрольне обстеження в педіатра. При обстеженні в динаміці рекомендують робити загальний аналіз сечі, проводити почасову кількісну оцінку протеїнурії або співвідношення Upr/Ucr, визначати

Таблиця 1.
Причини протеїнурії

транзиторна протеїнурія
– гарячка
– дегідратація
– переохолодження
– фізичне навантаження
– застійна серцева недостатність
– корчі
– емоційний стрес
– лікування адреналіном
ізольована протеїнурія
– ортостатична протеїнурія
– асимптоматична персистуюча протеїнурія
гломерулярна патологія
– гломерулонефрит
– постінфекційна (постстрептококова, пов'язана з гепатитом В, хронічна інфекція при шунтах і підгострий бактеріальний ендокардит)
– IgA-нефропатія
– пурпура Шенляйна-Геноха
– фокальний сегментарний гломерулосклероз
– мембранопроліферативна
– мембранозна
– системний червоний вовчак
– серповидно-клітинна анемія
тубулоінтерстиціальна патологія
– рефлюкс-нефропатія
– тубулоінтерстиціальний нефрит
– цистиноз
– синдром Lowe
– дія медикаментів і важких металів
– ішемічне пошкодження каналців
– гіпоплазія/дисплазія нирки

артеріальний тиск та креатинін сироватки. При виявленні якихось додаткових ознак ниркового захворювання необхідно скерувати дитину до нефролога-педіатра.

Оцінка дитини з персистуючою неортостатичною протеїнурією

Наступний рівень оцінки передбачає проведення аналізу кількох взірців сечі для виключення гематурії. Ургентніше та ретельніше обстеження показано тоді, коли в асимптоматичного пацієнта одночасно наявні і протеїнурія, і гематурія. Для кількісної оцінки важкості протеїнурії рекомендують (якщо це ще не було зроблено), насамперед почасовий збір сечі або визначити співвідношення Upr/Ucr. Коли ж гематурію виключено, то треба визначити рівні альбуміну сироватки, азоту сироватки, креатиніну та рівень С₃. Анатомічну патологію сечових шляхів шукають за допомогою ультразвукового обстеження нирок.

Біопсія нирок при асимптоматичній протеїнурії

Роль біопсії нирок у дітей з ізольованою асимптоматичною протеїнурією є суперечливою. Деякі дослідження продемонстрували, що дані ниркової біопсії у дітей, які мають асимптоматичну протеїнурію, є переважно доброякісними. Ми рекомендуємо не піддавати біопсії пацієнтів з протеїнурією <500 мг/м² (протягом 24 годин). Натомість цих осіб, до того як рекомендувати біопсію, треба уважно моніторувати, щоб визначити, чи протеїнурія наростає. Пацієнтові, який виділяє >1000 мг/м²/день, необхідно зробити біопсію нирок для встановлення діагнозу і, якщо можливо, визначення прогнозу гістологічної патології. В одному невеликому дослідженні діти з фокальним сегментарним гломерулосклерозом і асимптоматичною (нефротичного рівня) протеїнурією мали нижчий ризик виникнення хронічної ниркової недостатності, порівняно з групою ровесників із фокальним сегментарним гломерулосклерозом і симптоматичним або повним нефротичним синдромом.

Інша група авторів виявила суттєві патологічні зміни в нирках у 25 з 53 дітей (47%), які мали асимптоматичну постійну та ізольовану протеїнурію. 15 дітей мали фокальний сегментарний гломерулосклероз, 4 – ІgА-нефropатію, 3 – дифузний мезангіальний проліферативний гломерулонефрит і 3 – мембранозний гломерулонефрит. 6 з 25 дітей виділяли з сечею > 1г/1,73 м²/день протеїну на момент проведення біопсії. Хронічна ниркова недостатність виникла у 7 з 15 пацієнтів, які мали фокальний сегментарний гломерулосклероз. Ці автори дійшли висновку, що ниркова біопсія показана дітям з постійною ізольованою протеїнурією, яка персистує понад 6 місяців. Нині біопсія нирки може лише допомогти нам встановити діагноз, оскільки немає специфічного лікування для дітей з протеїнурією помірної та середньої вираженості.

Таблиця 2
Якісна оцінка протеїнурії
(діагностичні стрічки)

Ступінь	Значення (мг/дл)
Сліди	10 – 20
1+	30
2+	100
3+	300
4+	1000–2000

Симптоматична протеїнурія

Діти з важкою протеїнурією та набряком кінцівок або періорбітальної зони підлягають швидкому дообстеженню з метою виключення нефротичного синдрому. Нефротичний синдром включає набряки, масивну протеїнурію (>1000 мг/м²/день або співвідношення Upr/Ucr >1,0), альбумін сироватки <2,5 г/дл та гіперхолестеринемію. Таких дітей треба госпіталізувати в першу чергу, щоб простежити початковий перебіг та відповідь на лікування нефротичного синдрому. Батьків слід ознайомити з особливостями перебігу нефротичного синдрому, застосуванням і побічною дією преднізолону.

Біопсію нирок проводять у дітей з нефротичним синдромом:

- віком < 1 року або > 8 років;
- які мають клінічні прояви нефриту, такі як гематурія з виділенням еритроцитарних циліндрів, виражена азотемія, гіпертензія або низька концентрація С₃;
- віком від 1 до 8 років, у яких 8-тижневий курс преднізолону не дав ефекту.

Є деяка відмінність в оцінках ниркової біопсії в дітей з нефротичним синдромом, які є чутливими до стероїдів, мають часті рецидиви і є кандидатами на призначення алкілюючих препаратів (хлорамбукол або циклофосфамід). Ми, як звичайно, не рекомендуємо проводити біопсію нирки до призначення алкілюючої терапії в дитини, чутливої до стероїдів.

Нефротичний синдром

Патологічні дані

Гістологічні ознаки первинного нефротичного синдрому включають мінімальні зміни, фокальний сегментарний гломерулосклероз, мезангіальний проліферативний гломерулонефрит, мембранопроліферативний гломерулонефрит і мембранозну нефропатію. Встановленню діагнозу нефротичного синдрому з мінімальними змінами сприяють наявність таких клінічних ознак, як чоловіча стать, початок захворювання у віці до 6 років, відсутність гіпертензії (23% пацієнтів її усе ж таки матимуть), нечаста мікроскопічна гематурія (23% пацієнтів її усе ж таки матимуть) і позитивний ефект лікування преднізолоном (у 93% осіб). Діти з фокальним сегментарним гломерулосклерозом – це здебільшого дівчата, які мають мікроскопічну гематурію (48%), гіпертензію (33%) та погано реагують на терапію преднізолоном (25%). Мембранопроліферативний гломерулонефрит рідко виникає у дітей віком до 6 років, він частіше трапляється у дівчат і поєднується з підвищеним рівнем креатиніну сироватки і зниженою концентрацією С₃ у більшості дітей.

Лікування

Ми рекомендуємо лікування преднізолоном по 60 мг/м²/день у розподілених дозах протягом 6 тижнів, після чого переходять на одноразовий прийом 40 мг/м² через день протягом 6 тижнів (Табл. 3). Згодом дозування преднізолону починають зменшувати: щотижня на 10 мг/м² аж до повного припинення. Цей режим відповідає протоколу, описаному “Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie”, який забезпечував зниження частоти рецидивів без збільшен-

Таблиця 3.

Лікування ідіопатичного нефротичного синдрому

Початкова терапія
Преднізолон
<ul style="list-style-type: none"> • 60 мг/м²/день у розподілених дозах х 6 тижнів (максимальна доза 80 мг/день) • 40 мг/ м² на одноразовий прийом через день протягом 6 тижнів • знижуйте дозу на 10 мг/ м²/тиждень до повного припинення
Терапія рецидиву
Преднізолон
<ul style="list-style-type: none"> • 60 мг/ м²/день у розділених дозах, доки протеїнурія не буде відсутньою протягом 3 днів • 40 мг/ м² на одноразовий прийом через день протягом 1 місяця • знижуйте дозу на 10 мг/ м²/тиждень до повного припинення

ня ризику важких стероїдних побічних ефектів. У 75–85% дітей, які спочатку добре відреагували на лікування преднізолоном, можна очікувати рецидиву захворювання. Поновлення протеїнурії $\geq 2+$, яка утримується протягом 3-х днів, свідчить про рецидив. За такої ситуації знову призначають преднізолон по 60 мг/м²/день, доки протеїнурія не буде відсутньою протягом 3-х днів поспіль. Продовжують терапію одноразовою дозою 40 мг/м² преднізолону через день протягом 1 місяця, далі знижують дозування щотижня на 10 мг/м² аж до цілковитого припинення. Діти, які мають більше 4-х рецидивів на рік, є кандидатами для курсового лікування хлорамбуцилом або циклофосфамідом у поєднанні з альтернуючою схемою призначення преднізолону, дози якого поступово зменшують. Небажані ефекти такої терапії (токсичний вплив на гонади, лейкопенія, облісіння, цистит та потенційний ризик малігнізації в майбутньому) треба зважити з довготривалими побічними ефектами преднізолону (ожиріння, порушення росту та остеопенія).

У пацієнтів з нефротичним синдромом, резистентним до дії стероїдів, намагалися застосовувати різноманітні препарати зі змінним успіхом. Отримані результати дуже відрізнялися. Найчастіше застосовували хлорамбуцил, циклофосфамід та циклоспорин А. Найліпших результатів можна очікувати в пацієнтів з мінімальними змінами при біопсії нирки. Циклоспорин А застосовують рідше, його резервують для пацієнтів, резистентних до стероїдів, у яких виникають часті рецидиви нефротичного синдрому, оскільки є ризик виникнення інтерстиціального фіброзу і рубцювання. Однак при резистентності пацієнтів до стероїдів варто розглянути можливість лікування циклоспорином А, оскільки саме у них є дуже висока ймовірність прогресування до ниркової недостатності.

Прогноз

Віддалений прогноз у дітей з нефротичним синдромом із мінімальними змінами є досить сприятливим. У дослідженні Lewis et al. ймовірність рецидиву після річної ремісії складала 46%, а після 5-річної – 22%. У двох пацієнтів рецидиви виникли після ремісій тривалістю 11 і 14 років. Ми спостерігали хворого, у якого рецидив виник через 32 роки після успішного монолікування преднізолоном у 4-річному віці. У вивченні Lewis, до якого залучили пацієнтів з частим рецидивуванням захворювання, виявили, що 20% дітей, які отримали лікування як стероїдами, так і циклофосфамідом, мали рецидиви і через 10 років після початку нефротичного синдрому.

Серед 389 пацієнтів з нефротичним синдромом із мінімальними змінами, які підлягали спостереженню “International Study of Kidney Disease in Children” протягом 5-15 років, 10 дітей померли впродовж перших 2 років захворювання. 9 з цих 10 дітей мали ранні рецидиви або від початку погано реагували на лікування; серед групи спостереження до цих двох категорій належали тільки 25% осіб. 6 дітей померло від сепсису, інші четверо відповідно від тромбозу синуса твердої мозкової оболонки, серцево-судинної недостатності, хронічної ниркової недостатності і з невідомої причини.

Пацієнти з фокальним сегментарним гломерулонефритом мають тільки 25% шансів позитивно відреагувати на первинне лікування стероїдами. Деякі хворі відреагують на поєднання внутрішньовенного метилпреднізолону з циклоспорином А або хлорамбуцилом. Приблизно у 50% пацієнтів з фокальним сегментарним гломерулонефритом протягом 10 років з моменту встановлення діагнозу виникає термінальна фаза ниркової недостатності.

Діти з мембранопроліферативним гломерулонефритом також мають поганий прогноз. Єдине контрольоване подвійне-сліпе дослідження режимів лікування у дітей з мембранопроліферативним гломерулонефритом типу I, II та III засвідчило, що у групі преднізолону було 40% невдач лікування порівняно з 55% у групі пацієнтів, яких лікували плацебо. Аналіз виявив стабільну ниркову функцію через 130 місяців у 61% осіб з групи преднізолону порівняно з 12% серед тих, яких лікували плацебо. Автори роблять висновок, що довготривале лікування преднізолоном за альтернуючою схемою поліпшує віддалений прогноз у дітей з мембранопроліферативним гломерулонефритом.

Переклав *Володимир Семенів*

Reprinted with kind permission of “Pediatric Annals”