

УДК 616.61-008.6

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ МОЧЕВОГО СИНДРОМА:
ПРОТЕИНУРИЯ****Трухан Д.И., Багишева Н.В., Голошубина В.В., Гришечкина И.А.***ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Омск, e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru*

Мочевой синдром – лабораторный синдром, который в широком понимании включает все количественные и качественные изменения мочи, в более узком – изменения осадка мочи: протеинурию, гематурию, лейкоцитурию и цилиндрурию. В рамках данного обзора рассмотрены классификация и различные варианты протеинурии. Во второй части обзора подробнее рассматриваются заболевания и состояния при которых наиболее часто встречается протеинурия: артериальная гипертензия, сахарный диабет, протеинурия при беременности, гломерулонефриты, амилоидоз и ряд других. Перечисленные в обзоре нозологические формы не являются полным перечнем заболеваний и состояний, при которых определяется протеинурия, но все же составляют большую часть болезней, которые необходимо рассматривать при проведении дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: мочевой синдром, дифференциальный диагноз, протеинурия**DIFFERENTIAL DIAGNOSIS URINARY SYNDROME: PROTEINURIA****Trukhan D.I., Bagisheva N.V., Goloshubina V.V., Grishechkina I.A.***Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk,
e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru*

Urinary Syndrome - laboratory syndrome, which in the broadest sense includes all the quantitative and qualitative changes in urine, more narrowly - changes in urine sediment: proteinuria, hematuria, pyuria and cylindruria. As part of the review addressed the classification and the various options for proteinuria. In the second part of the review in more detail in diseases and conditions in which the most common proteinuria: arterial hypertension, diabetes mellitus, pregnancy proteinuria, glomerulonephritis, amyloidosis, and several others. Listed in the review of nosological forms are not a complete list of diseases and conditions in which proteinuria is determined, but still account for most of the diseases that should be considered in the differential diagnosis.

Key words: urinary syndrome, differential diagnosis, proteinuria

Мочевой синдром – лабораторный синдром, который в широком понимании включает все количественные и качественные изменения мочи, в более узком – изменения осадка мочи: протеинурию, гематурию, лейкоцитурию и цилиндрурию [1].

У здорового человека основная масса белка задерживается гломерулярным фильтром (мембранами клубочка нефрона). Белки, пропущенные в клубочковый фильтрат, почти полностью реабсорбируются канальцевым эпителием. Выделение белка с мочой в небольших количествах является физиологическим процессом (физиологическая протеинурия), при этом протеинурия не превышает 100-150 мг/сут, а уровень альбуминурии не должен превышать 10-30 мг. В структуре физиологической протеинурии примерно 20% составляют белки с низкой молекулярной массой (до 20 кДа), такие как иммуноглобулины (Ig), 40% – белки с высокой молекулярной массой (65 кДа) и 40% – уромулин (мукопротеин Tamm-Horsfall). При проведении общего анализа мочи в норме белок не определяется или

выявляется в небольшом количестве (следы или 0,033 г/л). Это преимущественно альбумины и гликопротеиды. Обычными лабораторными методами такое количество белка не выявляется или определяются его следы («следовая» протеинурия).

Концентрация белка в моче при общем анализе выше 0,033 г/л в большинстве случаев является патологической. Выделение белка свыше 150-200 мг/сутки оценивается как протеинурия. Протеинурия является одним из наиболее изученных факторов риска прогрессирования почечной патологии. По мере повышения уровня протеинурии возрастает риск развития и скорость прогрессирования почечной недостаточности.

Протеинурия по происхождению бывает: 1) внепочечной / экстраренальной (обычно не более 1 г/л): а) преренальная/ надпочечная протеинурия может быть следствием увеличения концентрации белка в плазме крови в результате его чрезмерной продукции или избыточного потребления (например, белковые коктейли), при усиленном распаде белка в тканях и гемолизе;

б) постренальная протеинурия — связана с патологией мочевыводящей системы (белок попадает в мочу из мочевых и половых путей как примесь воспалительного экссудата) и 2) почечной/ренальной (белок попадает в мочу из нефронов): а) селективной (потеря низкомолекулярных белков) – при минимальном (чаще обратимом) повреждении гломерулярного фильтра и представлена белками с молекулярной массой не более 6800: альбумином, церулоплазмином, трансферрином; б) неселективной (потеря низко- и крупно- молекулярных белков) – при тяжелом повреждении гломерулярного фильтра, отличается выходом высокомолекулярных белков (γ -глобулинов, α_2 -глобулинов, β -липопротеинов) [2].

Ренальная протеинурия может быть клубочковой или канальцевой. В зависимости от длительности воздействия на клубочковые капилляры факторов, повышающих их проницаемость, различают постоянную и транзиторную протеинурию.

Постоянная (длительная) почечная протеинурия, как правило, органическая. Различают 4 варианта органических длительных протеинурий. Клубочковая (гломерулярная) протеинурия - связана с повышенной фильтрацией плазменных белков через клубочковые капилляры при повреждении гломерулярного фильтра с выходом в мочу альбумина, трансферрина, γ -глобулинов. Клубочковая протеинурия может быть немассивной (до 3,5 г/сутки), тогда она, как правило, является селективной (гломерулонефриты, сахарный диабет, артериальная гипертензия, «застойная почка», тромбоз почечных вен). Массивная клубочковая протеинурия (более 3,5 г/сутки) является неселективной – встречается при нефротическом синдроме (гломерулонефрит). Канальцевая (тубулярная) протеинурия – связана с неспособностью проксимальных канальцев реабсорбировать плазменные низкомолекулярные белки (альбумины), профильтрованные в нормальных клубочках (селективная протеинурия); она редко превышает 2 г/сут (пиелонефрит, врожденные туболопатии, интерстициальный нефрит). Протеинурия «переполнения» (преренальная) – развивается при повышенном образовании плазменных низкомолекулярных белков, которые фильтруются нормальными клубочками в количестве, превышающим способность канальцев к реабсорбции. Преренальная протеинурия, как правило, массивная (> 3,5 г/сутки), может быть селективной и неселективной (множественная миелома – протеинурия Бенс-Джонса; миопатия – миоглобин, гемолиз – гемоглобин, бронхогенный рак – лизоцим). Нефрогенная протеинурия

– появление в моче белков, происходящих из почечной паренхимы, часто сочетается с клубочковой или канальцевой протеинурией. Это немассивная протеинурия, наблюдается при уролитиазе и нефротоксическом действии лекарственных препаратов.

Транзиторная (преходящая) почечная протеинурия представляет собой достаточно обширную группу самостоятельно проходящих почечных протеинурий, которые вызываются разнообразными факторами, приводящими к временному повышению проницаемости клубочковых капилляров. Все они немассивные и селективные. Выделяют 2 группы транзиторной почечной протеинурии: функциональная (у здоровых людей, под влиянием ряда агентов, временно повышающих проницаемости клубочковых капилляров) и органическую (при патологических состояниях) [3].

Функциональная транзиторная протеинурия: 1) протеинурия физического напряжения – выявляется у 20% здоровых лиц после резкого физического напряжения (долгая ходьба – «маршевая», спортивные состязания); может достигать 2-10 г/л; белок появляется в результате воздействия на клубочковые капилляры молочной кислоты, которая повышает их проницаемость; 2) холодовая протеинурия – у здоровых лиц после общего переохлаждения, холодных ванн, обусловлена рефлекторным расстройством кровообращения в почечных клубочках; 3) стрессовая протеинурия - может быть следствием эмоционального стресса/напряжения (страх, волнение), связана с расстройством почечного кровообращения центрального генеза [4].

Органическая транзиторная протеинурия: 1) при острых инфекционных заболеваниях (лихорадочная). Ведущая причина – повышение проницаемости клубочковых капилляров под влиянием циркулирующих в крови токсинов, а также возможные незначительные расстройства клубочкового кровообращения; 2) при патологии ЖКТ (при некоторых заболеваниях печени, энтеритах, колитах) транзиторная протеинурия связана с токсическим воздействием на капилляры клубочков продуктов кишечного гниения, чаще при синдроме гнилостной кишечной диспепсии [5]; 3) лекарственная транзиторная протеинурия развивается при воздействии некоторых лекарственных средств, действующих токсично на клубочковые капилляры (висмут, ртуть, и др.); 4) при тяжелой анемии возможно повышение проницаемости клубочковых капилляров в результате гипоксемии; 5) транзиторная протеинурия после ожогов/травм/операций – обусловлена токсическим влиянием цир-

кулирующих в крови продуктов белкового распада на капилляры клубочков; 6) транзиторная протеинурия после транзиторной ишемической атаки/мозгового инсульта, приступа эпилепсии – возникает в результате центрально обусловленных нарушений клубочкового кровообращения; 7) ортостатическая протеинурия – появляется в вертикальном положении тела и исчезает в горизонтальном, чаще наблюдается у лиц в возрасте 13-20 лет. Наиболее вероятной причиной ортостатической протеинурии считают лордоз нижней части грудного и верхней части поясничного отдела позвоночника. При такой деформации в вертикальном положении усиливается давление позвонков на почечные вены, возникает местный венозный застой в почках, что приводит к нарушению кровообращения в клубочках и фильтрации в них белка [6].

Особенностями транзиторной протеинурии является ее эпизодичность, минимальная выраженность (значения – 0,066–0,099 г/л, не более 300 мг/сут) и связь с причинным фактором. При подозрении на транзиторную протеинурию необходимо осуществить мониторинг протеинурии и детальный анализ анамнеза.

Выделяют 3 степени протеинурии: 1) слабо выраженная протеинурия 150–500 мг/сутки (острый постстрептококковый гломерулонефрит, гематурическая форма хронического гломерулонефрита; наследственный нефрит; тубулопатии; интерстициальный нефрит; обструктивная уропатия); 2) умеренно выраженная протеинурия 500–2000 мг/сут. (острый постстрептококковый гломерулонефрит; наследственный нефрит; хронический гломерулонефрит); 3) выраженная протеинурия более 2000 мг/сутки (нефротический синдром, амилоидоз).

Рассмотрим основные заболевания и состояния, при которых может встречаться протеинурия.

Артериальная гипертензия. Для диагностики патологии почек и уточнения их функционального состояния у пациентов с АГ исследуют уровень креатинина в сыворотке крови и экскрецию белка с мочой. Обязательно рассчитывают клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Гаулта и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Снижение клиренса креатинина < 60 мл/мин или СКФ < 60 мл/мин/1,73м² свидетельствует о начальных изменениях функции почек даже при нормальном уровне креатинина крови. Исследование мочи на наличие белка с помощью диагностических тест-полосок проводится всем пациентам с АГ. Количественная оценка протеинурии

проводится при положительном результате с помощью тест-полосок. При отрицательном результате следует использовать специальные методы для выявления микроальбуминурии (МАУ 30-300 мг/сутки). МАУ подтверждает наличие у пациента нефропатии, которая является важным предиктором сердечно-сосудистых осложнений. Показано определение концентрации мочевой кислоты в крови (гиперурикемия часто наблюдается при нелеченной АГ, особенно в рамках МС, и может коррелировать с наличием нефроангиосклероза) [7].

Сахарный диабет (СД). Диабетическая нефропатия в настоящее время является ведущей причиной высокой инвалидизации и смертности больных СД. Частота развития диабетической нефропатии достигает 50% у больных СД I типа и 30% у больных СД II типа. Развиваясь медленно и постепенно, диабетическое поражение почек часто остается незамеченным, поскольку клинически на протяжении длительного времени ничем себя не проявляет. И лишь на выраженной (нередко терминальной) стадии патологии почек у пациента появляются жалобы, связанные с интоксикацией организма азотистыми шлаками, однако на этой стадии радикально помочь больному не всегда представляется возможным.

Наиболее ранним критерием развития диабетической нефропатии (до появления протеинурии) является микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой, превышающая допустимые нормальные значения, но не достигающая степени протеинурии). Появление у пациента постоянной микроальбуминурии свидетельствует о скором развитии (в течение ближайших 5-7 лет) выраженной стадии диабетической нефропатии.

Другим ранним маркером диабетической нефропатии является нарушенная внутривисцеральная гемодинамика (гиперфильтрация, гиперперфузия почек, внутриклубочковая гипертензия). Гиперфильтрация характеризуется повышением СКФ более 140 мл/мин. Гиперперфузия почек характеризуется повышением почечного кровотока. Внутриклубочковая гипертензия (повышение давления крови в капиллярах почечных клубочков) считается основной причиной развития диабетической нефропатии. Однако измерить внутриклубочковую гипертензию в клинических условиях не представляется возможным. Лабораторными критериями, характеризующими развитие выраженной стадии диабетической нефропатии, являются протеинурия (часто при отсутствии изменений в осадке мочи), снижение СКФ, нарастание азотемии (креатинина

и мочевины сыворотки крови), повышение артериального давления. У 30% больных СД может отмечаться нефротический синдром [8].

Протеинурия при беременности. В моче беременных женщин может наблюдаться протеинурия 0,066 г/л и это может считаться физиологической протеинурией, обусловленной почечной гиперфильтрацией при беременности. При беременности верхней границей нормы принято считать уровень суточной протеинурии 300 мг. Необходимо помнить, что протеинурия при беременности встречается не только вследствие почечной патологии, но и является следствием гестоза. Сочетание протеинурии, артериальной гипертензии и отеков наиболее часто обусловлено именно гестозом (преэклампсией) и требует терапии акушера-гинеколога и терапевта, а не нефролога. Чем раньше возникает протеинурия, чем она выраженнее и тем выраженнее другие проявления преэклампсии и тяжелее преэклампсия. Протеинурия при преэклампсии появляется после 20-й недели гестации. Развитие ее на 20–22-й неделе можно считать ранним появлением гестоза. Мониторинг протеинурии при гестозе наравне с анализом других факторов позволяет оценивать эффективность проводимой терапии гестоза и прогнозировать исходы беременности.

В случае выявления протеинурии у беременной необходима консультация терапевта, а в случае ее сохранения в повторных анализах, а также сочетания с другими аномалиями мочевого осадка необходима консультация нефролога или уролога.

Хронический гломерулонефрит. В мочевом осадке может наблюдаться протеинурия как изолированно, так и в сочетании с эритроцитурией. Может наблюдаться высокая протеинурия нефротического уровня (более 3,5 г/сут) с развитием нефротического синдрома. Хронический гломерулонефрит может быть первичным (самостоятельное заболевание) и вторичным (в рамках других заболеваний – системные васкулиты, системная красная волчанка, опухольная болезнь и др.). Острый (постстрептококковый) гломерулонефрит развивается спустя 2–4 недели после дебюта инфекции, вызванного в большинстве случаев β -гемолитическим стрептококком группы А. При постстрептококковом гломерулонефрите наблюдается остронефритический синдром, проявляющийся эритроцитурией в сочетании или без протеинурии, отеками, артериальной гипертензией. Изолированной протеинурии не наблюдается. Изменения мочевого осадка сохраняются в течение от нескольких недель до нескольких

месяцев до полного выздоровления [2, 4].

Системный амилоидоз. Амилоидоз является патологическим процессом, развивающимся вследствие заболеваний, характеризующихся повышенным синтезом фибриллярных белков, окрашивающихся конго-красным (амилоидных), и клиническими проявлениями, обусловленными отложением амилоидных белков в тканях. Системные формы амилоидоза характеризуются поражением почек, кишечника, надпочечников, миокарда, печени, кожных покровов и структур локомоторного аппарата. Заболевание проявляется развитием органических дисфункций, постепенно приобретающих необратимый характер. Поражение почек в виде амилоидоза почек проявляется изолированной протеинурией, реже нефротическим синдромом с последующим развитием ХПН. Микроальбуминурия в дебюте присутствует у 30% больных, на 3–5-м годах болезни – у 75% больных. Примерно у половины из них протеинурия прогрессирует, у 20% развивается ХПН.

Периодическая болезнь является наследственным заболеванием с наследованием по аутосомно-рецессивному типу. Поражение почек наблюдается уже в возрасте 5–25 лет. Появляется протеинурия, которая в последующем нарастает с переходом в нефротический синдром. Поражение почек у пациентов с периодической болезнью, как правило, демонстрирует рефрактерность к проводимой терапии.

Болезнь Вильсона – Коновалова (БВ) или гепатоцеребральная дистрофия (гепатолентикулярная дегенерация) представляет собой наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляющееся преимущественно в молодом возрасте и характеризующееся избыточным накоплением меди в организме. С БВ ассоциированы различные нарушения функции почек. Снижается величина гломерулярной фильтрации, развиваются проксимальные тубулярные дефекты, которые связаны с токсическим эффектом меди на почечные тубулярные клетки и проявляются аминокацидурией, глюкозурией, урикозурией, гиперфосфатурией и гиперкальциурией. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз служит предрасполагающим фактором к развитию нефролитиаза, который встречается у 16% пациентов с БВ. Нефролитиаз, в свою очередь, дает высокую частоту микрогематурии у этих больных. Терапия медь-хелатирующими препаратами у большинства пациентов приводит к улучшению почечной функции. Вместе с этим сама терапия D-пеницилламином ассоциирована с тяжелыми побочными эффектами со стороны почек,

такими как нефротический синдром и синдром Гудпасчера. Диагноз ставится при снижении уровня церулоплазмينا крови и наличии кольца Кайзера–Флейшера при осмотре роговицы с помощью щелевой лампы, нередко наблюдается повышенная экскреция меди с мочой и стулом [9, 10].

Миеломная болезнь (множественная миелома) относится к группе парапротеинемических гемобластозов, опухолевый субстрат – плазматические клетки (дифференцированные В-лимфоциты, продуцирующие антитела). Диагностические критерии миеломной болезни: 1) плазматические клетки в костном мозге больше 10 % или в любом количестве в биоптате из других тканей; 2) моноклональный белок (парапротеин) в сыворотке или в моче; 3) поражение органов-мишеней, вероятно связанных с плазмоклеточной пролиферацией - CRAB синдром: С- гиперкальциемия (содержание кальция крови > 2,75 ммоль / л); R – почечная недостаточность; А - анемия (гемоглобин <100 г/л); В - костные поражения (литические повреждения или остеопороз с компрессионными переломами). Поражение почек (миеломная нефропатия) в основном обусловлена поступлением через почечный фильтр парапротеинов. Моноклональные легкие κ- (каппа) и λ- (лямбда) цепи в моче частая находка при миеломной болезни. Такая протеинурия может быть надпочечной – результатом избыточной продукции миеломных парапротеинов и легких цепей или следствием непосредственного повреждения клубочков или канальцев парапротеинами. У 10% больных с миеломной болезнью развивается амилоидоз почек, который тоже является причиной протеинурии (заподозрить его можно, если экскреция белка превышает 3 г/сутки) [8].

Лекарственные средства, которые могут вызывать протеинурию более 3 г/сутки, включают нестероидные противовоспалительные препараты, D-пеницилламин, антиконвульсанты (производные гидантоина), пробенецид.

Наследственная канальцевая (тубулярная) протеинурия может отмечаться при цистинозе, оксалозе (первичной гипероксалурии), ювенильном нефронофтисе, проксимальном почечном канальцевом ацидозе, синдроме Фанкони, галактоземии. Приобретенная канальцевая (тубулярная) протеинурия может быть следствием отравления тяжелыми металлами, обструк-

тивной уропатии, радиационного нефрита, интоксикации витамином D, гипокалиемии, злоупотребления наркотиками, применения нефротоксических антибиотиков.

При злокачественных новообразованиях протеинурия может быть результатом прямого токсического действия на почки, что наблюдается, например, при некоторых лимфомах, лейкозах, опухолях Вильмса и феохромоцитоме. Новообразование может также вызвать протеинурию и при вторичном повреждении клубочков, например, при мембранозной нефропатии, связанной с раком легких, молочной железы и толстой кишки.

Возможна ложная протеинурия, которая может быть обусловлена загрязнением мочи (влагалищные секреты) и приемом ряда лекарственных препаратов (сульфаниламиды, пенициллины, норадреналин, вальпроксидин, бутамид, рентгеноконтрастные вещества).

Перечисленные нозологические формы не являются полным перечнем заболеваний и состояний, при которых определяется протеинурия, но все же составляют большую часть болезней, которые необходимо рассматривать при проведении дифференциальной диагностики.

Список литературы.

1. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни почек и мочевых путей. М.: Практическая медицина, 2011. 176 с.
2. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний почек и мочевых путей. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2014. 90 с.
3. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Внутренние болезни. Т. 2. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2015. 239 с.
4. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Заболевания почек и мочевых путей: клиника, диагностика и лечение. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2017. 174 с.
5. Тарасова Л. В., Трухан Д. И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит. 2013. 144 с.
6. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И. А. Клиника, диагностика и лечение основных ревматических заболеваний. СПб.: СпецЛит. 2014. 159 с.
7. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. СПб: СпецЛит. 2016. 319 с.
8. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Клиника, диагностика и лечение основных эндокринных и гематологических заболеваний. Учебное пособие. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2015. 119 с.
9. Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб.: ООО «Издательство Фолиант». 2010. 264 с.
10. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний печени и поджелудочной железы. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2013. 154 с.