

## ПРОТЕИНУРИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОЗНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

И. Тодоров<sup>1</sup>, Д. Близнакова<sup>2</sup>, М. Господинова<sup>1</sup>

**Key words:** *asymptomatic bacteriuria, childhood, urinary tract infections*

Протеинурията се явява един от водещите клинични маркери на бъбречното заболяване (1,5,8,11). Позната е още от времето на Хипократ, който пише, че „на повърхността на урината се появяват малки мехурчета“ като това означава заболяване на бъбреците и говори, че оплакванията на болния ще продължат дълго време.

Английският лекар Richard Bright – един от пионерите в изучаването на бъбречните заболявания, първи отбелязва съчетанието на отоци и белтък в урината при бъбречни заболявания – състояние, което е наречено по-късно болест на Bright.

Значимостта на протеинурията се определя от това, че тя се асоциира с прогресия на бъбречното заболяване. Познаването на причините, които водят до протеинурия дава възможност да се определи подхода и да се изработи алгоритъм на поведение при всяко дете с протеинурия (30).

Честа причина за откриване на белтък в урината се явяват инфекциозните заболявания. Инфектологията е част от вътрешната медицина, занимаваща се с

**INTRODUCTION:** *Proteinuria is one of the main clinical markers about renal disorder. It is associated with its progression. Recognizing of the reasons that leads to proteinuria is connected with determines of the approach and making behavior algorithm in every child with proteinuria. The differentiation between transient and persistent proteinuria and identification of conditions that could cause this symptom is important about its understanding. In this review the main reasons about proteinuria in infectious diseases and its diagnostic value are indicated. AIM: The aim of this review is: - to introduce data about the frequency of proteinuria in children with infectious diseases, about its importance of diagnosis; - to determine the involvement of kidneys (like the main organ of the urinary tract) by systematic inflammation. MATERIALS AND METHODS: We used a literature and epidemiological data that introduce information about proteinuria in infectious diseases. RESULTS AND CONCLUSIONS: Proteinuria is common symptom in children with infectious diseases and it is caused by transitory toxic disorder of renal parenchyma. When it is positive we have to lead an investigation of the urine, analyzing, replaying and tracing the laboratory changes because sometimes, in the course of infections severe chronic renal disorders could be appear.*

<sup>1</sup> *Катедра по Инфекциозни болести, епидемиология и тропическа медицина, Медицински университет - Варна*

<sup>2</sup> *Катедра по детски болести и медицинска генетика, Медицински университет - Варна*

така наречените заразни заболявания. Основна тяхна характеристика е способността им да се предават от болен на възприемчив човек, с което за кратко време да придобиват епидемични или пан-

демични размери. Именно поради това, тяхната диагноза трябва да бъде поставена своевременно с цел адекватно повлияване на болния и предприемане на противоепидемични мероприятия.

Често обаче, диагностицирането на контагиозните болести не е лесно, поради факта, че за редица от тях са характерни едни и същи симптоми. Това налага умело снемане на анамнестичните данни от болния, провеждане *lege artis* на обективното изследване, качествена лабораторна и серологична диагностика.

Лабораторните изследвания са обективен метод, чрез който лекуващите лекари могат максимално бързо да се ориентират за настъпилите промени в организма на болния(7). Те отразяват патологично променените физиологични функции, настъпващи в хода на съответното инфекциозно заболяване. Поради това в повечето случаи, показателите нямат претенции да са патогномонични, а само подпомагат лекарят да се ориентира за настъпилите увреди.

Такъв е случаят и с протеинурията при инфекциозни заболявания. Наличието на белтък в урината, често има функционален характер и не бива да бъде търсена тежка подлежаща патология в тези случаи(17). При здрави деца може да се наблюдава физиологична протеинурия. Тя е най – висока при новородени (300 mg/дневно), намалява с възрастта до юношеството и може да достигне до 100 mg/дневно. Протеиновата секреция при

ният плазмен протеин в урината- 30% от дневната белтъчна екскреция при здрави деца, останалите 70% е Tamm Horsfall протеин, се секретира от възходящото рамо на бримката на Хенле.

Протеинурията при инфекциозни болести, може да бъде класифицирана на базата на следните показатели:

1. Според етиологията на инфекциозното заболяване:
    - а/ при въздушно – капкови инфекции – шарки, грип
    - б/ при чревни инфекции – салмонелози, клостридиози, йерсиниози и др.
    - в/ при трансмисивни инфекции – хеморагични и петнисти трески
    - г/ при инфекции с множествен механизъм на предаване – ОВХ, СПИН
  2. Според патогенетичния механизъм за възникването и:
    - а/ функционална – фебрилна протеинурия
    - б/ органична – при нефрит или органични локализации на инфекциозния процес
  3. Според тежестта на протеинурията (вж. табл.1):
    - а/ лека – до 1 гр/л белтък – нефрити от HSV, CMV и др.
    - б/ умерена – от 1 до 3 гр/л белтък – пиелонефрити и др.
    - в/ тежка – над 3 гр/л белтък – сепсис, дифтерия, лептоспироза, жълта треска
- За изясняване причините за протеинурия е необходимо да се познават па-

Табл.1

	mg/protein/24h	mg/protein/min	mg/protein/gr Cr
нормално	< 30	< 20	< 30
микроалбуминурия	30-300	20-200	30-300
Протеинурия	>300	>200	>300

здрави деца е под 4 mg/m<sup>2</sup>/h. Тази физиологична протеинурия е най- често тубулна =, поради незрялост на бъбречната функция и съдържа предимно филтрирани плазмени протеини 60% и тубулни протеини 40%. Албуминът е основ-

тофизиологичните й механизми (17). При инфекциозните болести, изхождаме от факта, че бъбреците изпълняват функция на филтър за циркулиращи микроорганизми и техните токсини. (3,4). Възпалителният отговор води до акти-

виране продукцията на редица цитокини като IF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL1, IL6, IL8. Всички те, освен че са отговорни за развитието на леки или по – тежки, огнищни или дифузни нефрити и тубулопатии, водят до повишена съдова проницаемост („capillary leak”) с излизане на белтък в урината. TNF- $\alpha$  е мощен пироген, свързан с развитие на лактацидоза и генерализирана вазодилатация с последваща хипотония. Бъбречният отговор в този случай се представя с отваряне на медуларните шънтове в бъбреците и тежка кортикална исхемия с последваща протеинурия (3,4).

При инфекциозните болести, най – често се наблюдава т.нар. фебрилна протеинурия, свързана с минимално токсично увреждане на бъбреците (28). Връзката между наличието на албумин в урината и повишената температура е установена още през 19 век (Gerhart, 1869). Въпреки, че по това време патогенезата на голяма част от инфекциозните болести не е била изяснена, още Kassirer през 1963 год. изказва становището, че това е доброкачествен и бързопреходен феномен (20,22). От това време до наши дни са провеждани редица клинични проучвания сред фебрилни деца в ранна детска възраст и подрастващи, целящи да докажат, че този симптом е с бенигнен характер (12,13,20). И наистина, съществуват много оскъдни литературни данни, според които протеинурията в хода на инфекциозно заболяване илюстрира тежка и то новопоявяваща се бъбречна патология (13,28). В хода на фебрилното състояние като последица на лека нефроза може да бъде открит белтък в урината, но това е краткотрайно и не се съпровожда от други патологични симптоми като хематурия, отоци, хипертония и др.

Едно от състоянията, при които често се открива белтък в урината е заболяването скарлатина. Протеинурията в този случай е резултат от токсичното или от алергичното звено в патогенезата на заболяването, водещи съответно

до леки дистрофични, а понякога и некротични промени на бъбречния паренхим или оформяне на огнищен (дифузен) гломерулонефрит, обикновено след 10 ден от началото на болестта. Протеинурията следва характеристиката на фебрилната протеинурия – лека, самоограничаваща се, рядко масивна и рядко съпроводена с тежки отоци от бъбречен произход и хипоалбуминемия. Не се откриват други промени при изследване на седимента. Когато обаче албуминурията се повиши над 3гр/л на фона на повишено относително тегло на урината, макроскопска хематурия, левкоцитурия, цилиндриурия и задълбочаващи се промени в общото състояние на детето, следва да мислим за развитие на късен постстрептококов гломерулонефрит, дължащ се именно на алергичната пренагласа на макроорганизма.

Един от патогените, чиито токсини също притежават нефротропно действие е *Corynebacterium diphtheriae* – причинител на дифтерията. В хода на заболяването, поради токсинемията настъпва временно увреждане на бъбреците, манифестиращо се с лека до умерена протеинурия, без особени промени в седимента. Когато обаче, заболяването бива диагностицирано /или третирано/ със закъснение, възпалителният процес десцендира към ларинкса и води до развитие на тежките, токсични форми на болестта с оформяне на ларингеална стеноза, асфиксия, значителен перинодуларен оток, достигащ до ключиците /„bull neck disease”/ и често смъртен изход (7). В този момент, поради настъпил остър нефротичен синдром могат да бъдат установени масивна протеинурия, която винаги е в съчетание с хематурия, цилиндриурия и умерено висока азотна задръжка.

При другите въздушно-капкови инфекции като грип, варицела, морбили, инфекциозна моноклеоза протеинурията рядко е масивна, не се съпровожда от сигнификантни промени в седимента и се дължи на токсичното увреждане на

бъбреците, развитие на интерстициален нефрит, пиелит или цистит, предизвикани от самия вирус или от суперпонирана бактериална инфекция.

Протеинурия се установява понякога и при инфекциозните заболявания с диарийен синдром – салмонелози, коремн тиф, йерсиниоза, шигелоза и др. Резултат е от загубата на течности. По – често е налице при малките деца тъй като при тях преобладава екстрацелуларната течност и те по – лесно се дехидратират. В тези случаи албуминурията е причинена от известно увреждане на стените на гломерулните съдове и след адекватна рехидратация преминава и напълно изчезва. По-специфични промени се откриват при органните локализации на салмонелозите и техните генерализирани форми. Появата на бактерии в системното кръвообращение води до оформяне на възпалителни промени в бъбреците, класифицирани патоморфологично като интерстициален нефрит, токсична нефроза, пиелонефрит, микроабсцеси и др. Наред с масивната протеинурия, тук се доказват и значителни промени в седимента като хематурия, пиурия, цилиндриурия.

Други инфекциозни заболявания, при които се установяват значителни промени в урината са острите вирусни хепатити. Известно е, че в миналото тази диагноза се е поставяла на базата на повишеното количество уробилиноген и позитивирането на билирубин в урината. Това, обаче далеч не са всичките промени в уринния статус, които се откриват при един хепатитно болен. Протеинурията в този случай се дължи на оформянето на дистрофични и по-рядко на възпалителни промени в бъбреците. Обикновено е лека до умерено, но може да се засили и до степен на масивна, когато заболяването протича като фулминантна форма с развитие на остра чернодробна недостатъчност. При оформяне на интерстициален нефрит или хепаторенален синдром, албуминът в урината се съпътства и с поява на хематурия, левкоцитурия, ци-

линдриурия, намалено количество на отделената урина и повишаване на остатъчно азотните тела.

Прототип на уринарния синдром в инфектологията е хантавирусната инфекция, известна с наименованието хеморагична треска с бъбречен синдром /ХТБС/. Промените в урината са резултат от процеси на дистрофия и некроза в бъбреците, които са увеличени по обем, с ясна граница между кора и медула и множество фибринови микротромби в гломерулите. В началния стадий на токсинфекциозни прояви рядко се откриват манифестни изменения при изследването на урината. Протеинурия обикновено липсва. Тежка такава се открива едва след шестия ден от началото на болестта, когато се оформя хеморагичният период и острата бъбречна недостатъчност. Относителното тегло на малкото отделена урина намалява значително, а протеинурията достига стойности от 4-5 гр/л. Наред с това се установява т.нар. богат седимент, в който се откриват мастно изродени епителни клетки – патогномоничен белег на заболяването. След около седмица болният навлиза в реконвалесценция, когато и протеинурията постепенно намалява до пълното негативиране на белтъка в урината.

При неизчезваща след преболедуване протеинурия следва да се имат предвид следните състояния в диференциално диагностичен план:

Анализът на симптома протеинурия в детска възраст показва че:

Това е изключително чест симптом при деца с инфекциозни заболявания и обикновено е преходно явление, резултат от общата интоксикация или въвличането на бъбреците във възпалителния процес

- ❖ Позитивирането на този симптом налага необходимостта от провеждане на скринингови изследвания на урина, прецизиране, анализиране, повтаряне и проследяване на резултатите тъй като понякога в хода

Табл.2

ПРИЧИНИ ЗА ПОСТОЯННА ПРОТЕИНУРИЯ ПРИ ДЕЦА		
ПРИЧИНА	КЛИНИЧНА КАРТИНА	ЛАБОРАТОРНИ ДАННИ
Гломерулна (хиперфилтрация) адаптация поради нефронна загуба	Чести уроинфекции (данни за везикоуретерален рефлукс)	Повишен серумен креатинин и урея
Синдром на Alport	Хематурия Глухота Намалено зрение	Еритроцити в урината
Васкулити	Обрив Артрит Коремна Болка Хематурия	Еритроцити в урината
Schonlein Henoch		
Системен лупус еритематодес	Температура Обрив Артрит Хематурия Органно засягане	ANA положителни Панцитопения αС3 и С4
Диабет	Полиурия Полидипсия Консумативен с-м	Висока кръвна глюкоза Глюкозурия
Гломерулна протеинурия		
Вроден нефротичен синдром	Възраст по-малко от 3 месеца Недоносеност Оток при раждане Голяма плацента	Повишен α-фетопротеин в околоплодна течност Протеинурия Хипоалбуминемия Хиперлипидемия
Фокална гломерулна склероза	Нефротичен или нефритен синдром	Протеинурия
IgA нефропатия	Инфекции на горни дихателни пътища Хематурия	Нормални нива на С3 и С4
Мембранозна нефропатия	Нефротичен или нефритен синдром свързан с инф. и зл. заболявания	Хематурия Положителен резултат за хепатит Нормални нива на С3 и С4
Мезангиокапилярен глумерунефрит	Хематурия Протеинурия Артериална хипертония	Намалени нива на С3 и С4
Нефротичен синдром с минимални промени	Най-често срещана форма на Нефротичен Синдром	Нормални нива на комплемента Хипопротеинемия Хипоалбуминемия Хиперлипидемия



## КЛИНИЧНА МЕДИЦИНА

Постосрептококов гломерулонефрит	Хематурия Протеинурия Отоци	Увеличени нива на С3 Нормално ниво на С4 AST увеличено
Злокачествени заболявания	Клинична картина в зависимост от вида на злокачественото заболяване	Протеинурия Хематурия
Тубулна протеинурия нефрит	История за лечение с аминоглюкозиди, НСПВС Рентгеноконтрастни средства	Увеличен креатинин Увеличена урея Гранулирани цилиндри Протеинурия
Остра тубулна некроза		
ТИН		
Поликистоза	Хематурия Хипертония Бъбречна недостатъчност	Протеинурия Хематурия
Проксимална тубулна ацидоза	Цистиноза Синдром на Fanconi Синдром на Lowe	Повишени нива на левкоцити Кисела урина Глюкозурия Аминоацидурия
Болест на Wilson-Коновалов	Чернодробни прояви Очни прояви ЦНС Бъбречни прояви	Повишена Cu Серумни нива на церулоплазмин Протеинурия
Пиелонефрит	Кърмаче: Температура Безапетитие Ненадаване на тегло Иктер Неспокойствие Голямо дете: Температура Отпадналост Коремна болка	Левкоцитоза αCRP Левкоцитурия Протеинурия
Токсини	Оловна интоксикация Запек Когнитивни прояви	Протеинурия

на дадената инфекция може да се отключи хронично бъбречно страдание (15,21,27).

- ❖ Персистирането на симптома след преболедуване от даденото заразно заболяване следва да бъде уточнен тъй като може да индицира доброкачествено, сериозно бъбречно или системно заболяване (1,2,8,16,18,24,25,29)

### Библиография

1. Анадолийска А, Протеинурия, *Практическа педиатрия*, 2008, 8, 2-4.
2. Бойкинов Б., Уроинфекции в детска възраст, *Практическа педиатрия*, 2002, 4, 2-6.
3. Генов Г., Генева – Попова М., *Клинична стойност на съвременните лабораторни изследвания в инфектологията*, Пловдив, Райков, 2001.
4. Генов Г., Лахтариев Ст. И др., *Симптоми и синдроми на инфекциозните*

- болести, София, Медицина и физ-култура, 2007.
5. Делийска Б., В. Василев, Х. Шиваров, В. Шурлиев, В. Лазаров, Влияние на клинични и лабораторни параметри върху тубулоинтерстициалните промени на бъбрека., Актуална нефрология, 2009, 1, 29.
  6. Делийска Б., Г. Генчев, В. Лазаров, И. Калудина, В. Василев, Хр. Шиваров, В. Шурлиев, Влияние на хипертонията и протеинурията върху гломерулната филтрация при болни с имунни и аутоимунни нефропатии, Актуална нефрология, 2009, 2, 14-20.
  7. Диков И., Инфекциозни болести, София, Знание, 2006.
  8. Желязков М., Тубулна протеинурия, Практическа педиатрия, 2008, 8, 5-6.
  9. Лилова М., Инфекции на пикочните пътища в детска възраст, Практическа педиатрия, 2010, 3, 3-6.
  10. Ahronheim, J. H. (1944). Emotional albuminuria. *War Medicine*, 5, 267.
  11. Ariceta J., *Clinical practice: Proteinuria*, *Eur. J. of Pediatrics*, 2011q 170/1/, 15-20.
  12. Arneil, G. C. (1967). Long term results of intensive steroid therapy of childhood nephrosis. In *Proceedings of the 3rd International Congress of Nephrology, Washington 1966, vol. 3, p. 95. Ed. by E. L. Becker. S. Karger, New York.*
  13. Berggard, I. (1961). Studies on the plasma proteins in normal human urine. *Clinica Chimica Acta*, 6, 413.
  14. Burch, G. E., and Sun, S. C. (1968). Viral nephritis. *American Heart Journal*, 75, 1.
  15. Chandar J., Q. Gomes, D. Polo et., al., Role routine urinalysis in asymptomatic patient, *Clin. Pediatrics*, 2005, 44/1/, 43-48.
  16. D, Agati V., F. Kasnel, R. Falk, Focal segmental glomerulosclerosis, *The New Engl. J of Medicine*, 2011, 365, 25, 2398-2411.
  17. D, Amigo G., C. Bazzi, Pathophysiology of proteinuria, *Kidney int.*, 2003, 63,3 809-825.
  18. Eddy A., J. Symons, Nephrotic syndrome in childhood, *Lanset*, 2003, 362, 629-639.
  19. Jensen, M. M. (1967). Viruses and kidney disease. *American Journal of Medicine*, 43, 897.
  20. *Medical Letter on Drugs and Therapeutics* (1966). Detection of proteinuria. 8, 103.
  21. Park Y., J. Choi, H. Chung et. al., Haematuria and proteinuria in a mass school urine screening test, *Pediatr. Nephrol.*, 2005, 20/8/, 1126- 1130.
  22. Pollak, V. E., Pirani, C. L., Muehrcke, R. C., and Kark, R. M. (1958). Asymptomatic persistent proteinuria: studies by renal biopsies. *Guy's Hospital Reports*, 107, 353.
  23. Price C., R. Newall, J. Boyd, Use protein/ creatinin ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review, *Clinical Chemistry*, 2005, 51/9/, 1577-1586.
  24. Roland J., M. Hogg, S., M. Portman et. al., Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children, *Pediatrics*, 2000, 105, 6, 1242-1249.
  25. Sebestyen A., U. Alon., The teenager with asymptomatic proteinuria: think orthstatic first. *Clin. Pediatr.*, 2011, 50/3/179-182.
  26. Sellers, A. L. (1956). The mechanism and significance of protein excretion by the normal kidney. *Archives of Internal Medicine*, 98, 801.
  27. Vehaskari V., J. Rapolo, Isolated proteinuria analysis of a school age

- population, *J. of Pediatrics*, 1982, 101/5, 661-668.
28. Welty, J. W. (1937). *Febrile albuminuria. American Journal of the Medical Sciences*, 194, 70.
29. Zandi N., *Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease, Kidney int. suppl*, 2004, 92, 76-89.
30. Zelikovic I., I. Eisenstein, *Practical algorithms in Pediatric Nephrology*, Karger Publishers, 2008.

**Адрес за кореспонденция:**  
доц. Димитричка Близнакова, дм  
Катедра по детски болести и  
медицинска генетика,  
Медицински университет – Варна  
e-mail: bliznakova.varna@gmail.com