

## ПРОТЕИНУРИЈА КОД ДЕЦЕ

Живковић Ј.

Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

## CHILDREN WITH PROTENURIA

Живковић Ј.

Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

### SUMMARY

Work construe problems in children's protenuria. It is about physiology, pathological and insulated protenuria, also observation of examination stages of children with protenuria. It is about glomerul filtration and ultrafiltration barrier. Histochemical aspect show us that membrane is between palmately extensions and electromicroscopically aspect which indicate on subendotel part of basic membrane. About tubular absorption and removing of albumin from primary ultrafiltrate. Work is about proximal tubul and mechanism for reabsorption and transport of protein and peptid. Pathological protenuria is segmented on glomerul, tubul, hiper-production/overflow, and histuria. Work contains protenuria in different forms, transistiv, ortostatic and persistence. There are prepositions of three phases in examinations of protenuria.

**Key words:** Proteinuria. Children.

### САЖЕТАК

У раду се обрађује проблематика протеинурије у деце. Говори се о гломерулској филтрацији и ултрафилтрационој баријери. Хистохемијском аспекту који указује да је мембрана између прстастих наставака и електронско-микроскопском аспекту који указује на субендотелни део базалне мембране. О тубулској реапсорпцији којом се већина албумина уклања из примарног ултрафилтрата. О проксималном тубулу и механизмима за реапсорпцију и транспорт протеина и пептида. Патолошка протеинурија је подељена на гломерулску, тубулску, хиперпродукционо-у/преливну, секреторну и хистурију. Обрађена је и изолована протеинурија у облику транзисторне, ортостатске и перзистентне. Предложене су три етапе у испитивању протеинурије.

**Кључне речи:** Протеинурија, Деца.

### УВОД

Протеинурија је први симптом обољења бубрега, али свака протеинурија не мора бити сигуран знак болести. Још од краја прошлог века је познато да и здраве особе излучују урином мале количине протеина. (1) Код здраве одојчади и деце концентрација протеина у урину обично је испод 20 mg/dl. У неонаталном периоду се сматра абнормална протеинурија испод 60 mg/24h за прематурусе (2), за донешену новорођенчад 68 mg/24h (3). До прве године изнад 85 mg/24h. Код деце млађе од 10 година оскудни подаци о нормалној протеинурији говоре да треба бити опрезан код екскреције изнад 100mg/24h (4) иако неки аутори сматрају да се и вредности од 194 mg/24h могу сматрати нормалним до 10 година живота. Изнад тог узраста је углавном прихваћено да се сматра протеинуријом већа вредност од 150 mg/24h (5) Код клинички здраве деце утврђена је преваленца протеинурије између 5,4%-6,3% (6). Перзистентна протеинурија је много ређа и њена је преваленција око 15-20%.

### ДИСКУСИЈА

#### I - ФИЗИОЛОШКА ПРОТЕИНУРИЈА

У нормалном урину има 40% албумина, 40% ткивних протеина или гликопротеина уроепителног

порекла и око 20% имунопротеина и других протеина плазме (7).

Количина и састав протеина у нормалном урину је последица гломерулске филтрације и тубулске реапсорпције филтрираних протеина. Величина и облик протеина као и електрични набој су главни чиниоци који одређују трансгломерулски транспорт макромолекула (7). Поред физичко-хемијских фактора, разни хемодинамски утицаји играју велику улогу, као што је смањен проток крви кроз бубреге, лучење ренина, ангиотензина, физички напор, дуже стајање.

Није тачно позната анатомска локација гломерулске ултрафилтрационе баријере. Зид гломерулског капилара састоји се од три основне структуре:

1) ендотела са фенестрама које су веће него у другим фенестрираним капиларима,

2) базалне мембране која је дебља него у другим капиларима и има спољашњи и унутрашњи, ређи слој и средњи гушћи слој,

3) прстастих наставака висцералног епитела. Хистохемијска локализација указује да би мембране између прстастих наставака била примарна баријера, док електронско-микроскопска локализација указује на субендотелни део базалне мембране (4). Поремећај структуре гломеруларног филтера доводи до појаве протеина у урину.

Тубулска реасорпција је начин којим се већина албумина укљања из примарног ултрафилтратата. Новији радови говоре да само проксимални тубул има механизме за реасорпцију и транспорт протеина и пептида и њихових метаболичких продуката (3). Процес реасорпције се обавља путем ендцитозе (8). Реасорбовани протеини се хидролизирају у фаголизозомима, а аминокиселине се дифузијом враћају у циркулацију. Протеини мале молекуларне тежине као што су инсулин, глукагон, хормоне раста, бета 2-микроглобулин, лаки ланци имуноглобулина, се екстензивно филтрирају и реасорбују а само минималне количине се појављују у урину. Када су тубули оштећени или када је ниво протеина у плазми повећан јавља се масивна екскреција ових малих протеина (9). Применом имунохемијских метода дошло се до закључка да се у нормалном урину налазе: албумини, алфа-1-гликопротеини, трансферин, хемопексин, С4, IgA, IgG. Неки аутори су доказали и постојање преалбумина, церулоплазмине и хаптоглобина.

## II - ПАТОЛОШКА ПРОТЕИНУРИЈА

Повећане количине протеина у урину се јављају због више разлога, као што су:

- повећане ефективне пермеабилности гломерулске мембране,
- неадекватне тубулске реасорпције нормалних количина филтрованих протеина,
- повећане концентрације нормалних или абнормалних протеина у плазми,
- директног уноса протеина у тубулску течност од стране реналног тубулског епитела. У патолошке протеинурије спадају гломерулска, тубулска, хиперпродукциона и преливна, секреторна и хистурија.

А. Гломерулска протеинурија настаје код промена у функционалном интегритету било које компоненте гломерулске ултрафилтрационе баријере. Албумин је доминантан протеин. Јачина протеинурије може бити од 0,2-2gr/дан. У клиничкој пракси најпогодније је одређивање односа клиренса албумина и креатинина (10)

Б. Тубулска протеинурија настаје због урођене или стечене дисфункције проксималног тубула са неадекватном реасорпцијом протеина плазме филтрованих у нормалним количинама. У урину су повећани алфа 2 и бета-глобулини и релативно је смањена албуминска фракција. Количина излучених протеина не прелази 2-3 gr/дан, уколико не постоји гломерулска дисфункција. До сада је идентификовано преко 20 протеина (ензими, имунопротеини, лизозим, неки пептидни хормони). У серуму и урину здравих особа се у малим количинама налазе и бета 2-микроглобулини. Излучују се у повећаним количинама код тубулских поремећаја. Иако тубулска протеинурија несумњиво постоји, њена дијагностичка вредност није у овом моменту сасвим одређена због недовољне корелације између овог типа протеинурије функционалних, биохемијских и морфолошких налаза у поремећајима за које је карактеристична.(4)

## Ц. Хиперпродукциона и преливна протеинурија

Ако дође до промене концентрације протеина плазме, нормалних и абнормалних, појавиће се и појачана концентрација протеина у урину. Она се, на пример, јавља код деце која примају велике дозе плазме због коагулационих поремећаја. Ту постоје нормални тубулски реасорптивни механизми, али се нају абнормални протеини у плазми у концентрацијама које доводе до њихове повећане филтрације са превазилажењем реасорптивне способности тубула. Класичан пример су Вепсе-Jones-ови протеини.

## Д. Секреторна протеинурија

До сада није утврђено да серумски протеини могу доспети у тубулску течност мимо гломерула. Једини познати протеини који директно доспевају су Tamm-Horsfall-ов уромукоид, и знатно мање, неки глобулини (IgA), као и глукопротеини пореклом из бубрежног ткива. (4)

## Е. Хистурија

Усавршавањем нових техника за идентификацију антигена у урину, специфичних за поједине органе, добијамо моћно дијагностичко средство.

Откривањем болести тј. њихову локализацију, рано откривати пептиде из новостворених тумора из било кога дела организма (11).

## III - ИЗОЛОВАНА ПРОТЕИНУРИЈА

Синоними су: физиолошка, интермитентна, бенигна, јувенилна, асимптоматска, итд.

У оквиру ње могла би се издвојити три основна модела: 1) транзисторна протеинурија, 2) постурална или ортостатска, 3) перзистентна и рекурентна непостурална. Критеријуми за дијагнозу изоловане претеинурије обухватају:

- а) анамнестичке податке који не упућују на неке од узрока протеинурије,
- б) недостатак симптома,
- ц) нормални налази при физичком и стандардним лабораторијским прегледима. (2)

А. Транзисторна протеинурија види се у многим стањима у којима нема доказа за бубрежно обољење. Најчешће се виђа при физичким напорима, излагањима хладноћи, емоционалном стресу, конгестивној срчаној болести, код примене адреналина, повишене температуре. (12,13) Понекад се назива функционалном. Механизам настанка протеинурије у већини ових стања није јасан.

Б. Ортостатска протеинурија се јавља у току стајања или лаганог хода а нема је у лежећем положају. Може бити транзисторна тј. налази се само повремено, или константна, када се нађе у усправном положају и то током прегледа урина више дана. За тачну дијагнозу је потребно да дете мокри пре спавања а онда се помокри ујутру у лежећем положају. После извесног времена проведеног у лагајој шетњи или стајању, узима се други узорак урина. Тест се понавља три дана (14). У току

испитивања треба избегавати изражену лордозу, док други аутори то поричу (13). Ортоstatsка протеинурија се налази у око 3-5% здравих адолесцената, а знатно је ређа у млађе деце. Највећа инциденца је око 16 година. Чешћа је пролазна него стална. Дневна екскреција протеина је обично испод 1,5 gr/дан. Нису познати механизми којима се повећава ренална екскреција протеина у усправном положају. Сматра се да су могући додатни фактори као што је утицај неких хуморалних фактора на општећен капиларни зид. (15). Одређену улогу игра и смањен проток крви кроз бубрег. Патохистолошке промене бубрега код ортоstatsке протеинурије нису нађене. (16). Пацијенти са транзисторном ортоstatsком протеинуријом су релативно мање испитивани.

Ц. Перзистентна протеинурија се може наћи у сваком узрасту. Количина протеинурије ретко прелази 2gr/дан. Траје неодређено дуго и јавља се у непостуралном положају (13). Кљично је питање да ли ова деца имају гломерулско обољење и да ли им треба урадити биопсију бубрега. Прецизних одговора за сада нема (2)

### ЗАКЉУЧАК

Протеини у урину настају од: А) Протеина плазме: 1) албумина и глобулина, молекулске тежине 60.000-500.000. Налазе се у гломерулским протеинуријама код гломерулопатија и нефротског синдрома, 2) протеина плазме - ензима, хормона и имуно-протеина, молекулске тежине 1500-40.000. Налазе се у тубулским протеинуријама код балканске ендемске нефропатије и интерстицијалног нефритиса, 3) протеина плазме-FAВ, Fс и некомплетних АВН протеина, молекулске тежине око 45.000. Налазе се у преливним протеинуријама. Б) Протеина ткива: 1) Протеини бубрега су молекулске тежине изнад 100.000, Као што је Tamm-Horsfall-ов протеин а налази се у секреторним протеинуријама. 2) Протеини других органа, молекулске тежине испод 90.000, миоглобин, естеразе, фосфатазе. Налазе се код хистурија (општећења ткива, неоплазме, вирусне инфекције).

### ЕПИЛОГ

Лабораторијске претраге се крећу у три етапе: I - етапа: SE, KS, уреа, креатинин, протеинограм, холестерол, уринокултура II - етапа: 24h протеинурија, клиренс ендогеног Cr, C3, C4, концентрациона способност бубрега, i.v. урографија III - етапа: тип протеинурије, идентификација протеина у урину, радиоизотопске претраге (17)

### ЛИТЕРАТУРА

1. Moner KAH. Untersuchungen über die protein stoffe and die eisweissfärenden substanz der normaler mercschennarns. *Scan Arch Physiol* 1895; 6:332
2. Barnett HL, Edelman CM, Barnstein J. Persistent Hematuria and Proteinuria. In: Edelman CM ed. *Pediatric Kidney Disease*. Boston: Little, Brown and Comp, 1998:593
3. Miltenyi M. Urinary protein excretion in healthy children. *Clin Nephrol* 1979; 12:216
4. Dennis VW, Robinson RR. Proteinuria. In: Edelman GM ed. *Pediatric Kidney Disease*. Boston: Little, Brown and Comp. 1998:306
5. Bohrer MP, Baylis C. Permeability of glomerular capillary wall. Facilitated diffusion of circulating polycation. *J Clin Invest*. 1978;61:72.
6. Carone FA, Peterson DR. Renal tubular transport and catabolism of proteins and peptides. *Kidney Int* 1979;8:271
7. Maack T, Johnson V. Renal filtration, transport and metabolism of low-molecular weight proteins. *Kidney Int* 1979; 16:251
8. Barrett TM, Chantler O. Clinical Assessment of renal Function. In: Rubin MI, Barrett TM ed. *Pediatric Nephrology*. Baltimore: Williams and Wilkins Comp. 1996:100
9. Hrisoho D. Kliničke karakteristike endemske nefropatije. *Doktorska disertacija*, Skoplje, 1965
10. Boylan JW. Proteinuria-introduction. *Kidney Int* 1979; 13:247
11. Drummond KN. Proteinuria. In: Vaughan VC, McKay RJ, Nelson WE, ed. *Textbook of PEDIATRICS*. Philadelphia. Saunders WB Comp. 1995:1180
12. Ettenger RB. Workup of the Child with Proteinuria. In: Lieberman E, ed. *Clinical Pediatrics Nephrology*. Philadelphia: Lipincot JB Comp. 1996:27
13. West CD. Asymptomatic hematuria and proteinuria in children: Causes and appropriate diagnostic studies. *J Pediatr* 1976; 89:173
14. Robinson RR, Crueger RP. Postural proteinuria. In: Edelman CM ed. *Pediatrics Kidney disease*. Boston: Little Brown and Comp. 1998:579
15. Habib R. Les grandes syndromes. Proteinuria. In: Royer P, Habib R, Mathieu H, Broyer M. *Nephrologie pediatrique*. Paris: Flammarion Medicine Sciences 1983:183
16. Urizar RE, Tinglof BO. Persistent Asymptomatic Proteinuria in Children. *Am J Clin Pathol* 1974; 62:461
17. Bogdanović R, Cvorić A, Nikolić V. Proteinurija kao dijagnostički problem za pedijatra. In: *Problemi u pedijatriji*, Naučna knjiga, Beograd 1983.