

**Proteinuria in dogs
and cats**

Literature review Part 1

Falus Fruzsina Anna^{1*}
Székely Dániel²
Manczur Ferenc¹F. A. Falus^{1*}
D. Székely²
F. Manczur¹**1. Állatorvostudományi Egyetem**
Belgyógyászati Tanszék és Klinika
H-1078 Budapest, István u. 2.*** e-mail: falus.fruzsina@univet.hu****2. Turul Állatorvosi Rendelő**
2100 Gödöllő, Szabadság út 21.**Kutyák és macskák proteinuriája****Irodalmi összefoglaló I. rész****ÖSSZEFOGLALÁS**

A szerzők irodalmi összefoglalásuk első részében a kisállatok fehérjevizelésének kórélettanát, diagnosztikáját és prognózisát mutatják be. A vizeletbeli fehérjemeghatározás legjobb módszere a fehérje/kreatinin arány mérése, de korai esetekben a vizeletbeli albuminkoncentráció meghatározása is hasznos lehet. Számos élettani és kórélettani folyamat vezethet proteinuriához, de egyes tartós fehérjevesztéssel járó nephropathiák gyorsan súlyosbodnak és nagyarányú mortalitással járnak. A legsúlyosabb mértékű fehérjevesztést a glomerulopathiák esetében találjuk, amely végső soron a legrosszabb kórjós-lattal járó nephrosis szindróma kialakulásához vezethet.

SUMMARY

In the first part of their review the authors summarize the pathophysiology, diagnostic workup and prognosis of diseases with proteinuria in companion animals. For the detection of urinary proteins the easiest and quickest methods are urinary dipstick and sulfosalicylic acid tests, although they lack specificity and sensitivity. The most accurate way to express the magnitude of proteinuria is to define the urinary protein to creatinine ratio (UPC). Measuring urinary albumin concentration can provide additional information in early stages of nephropathies. There are several physiologic and pathologic mechanisms leading to proteinuria. Pathologic proteinuria is defined by elevated UPC levels with inactive sediment on three different occasions at least 2 or more weeks apart. We can classify proteinuria into 3 categories according to its origin: pre-renal, renal, and post renal. Renal proteinuria can be further divided into glomerular, tubular, and interstitial (parenchymal) diseases. Diagnostic workup usually consists of thorough history and physical examination, complete blood count and chemistry panel, routine urine test with sediment examination, culture and UPC, blood pressure measurement and abdominal ultrasound. Kidney biopsies are essential for the correct differentiation between immune complex-mediated glomerulonephritis, non-immune complex glomerulopathies and amyloidosis, i.e. between the most severe forms of protein losing nephropathies. Biopsy specimens should be examined with the combination of light microscopy (viewed with several histochemical stains), immunofluorescence and transmission electron microscopy. Persistent and excessive proteinuria is associated with fast progression and high mortality rate. The poorest survival is observed in those proteinuric cases that lead to the development of nephrotic syndrome.

Proteinuriának (fehérjevizelésnek) nevezzük azt az állapotot, amikor a vizeletben lévő fehérjék mennyisége meghaladja az élettani határértéket. Ezt pontosítva akkor beszélhetünk kóros fehérjevizelésről, ha legalább kéthetes különbséggel, három egymást követő alkalommal, a vizeletben tartósan nagy fehérjekoncentráció mutatható ki, fiziológiás vizeletüledék mellett.

A proteinuria gyógyszeres csökkentése meghosszabbítja a túlélést mind emberek, mind kutyák esetében

Egészséges vesében a plazma fehérjéinek csak elenyésző hányada jut az ultrafiltrátumba

Egyre több kutatócsoport hívja fel a figyelmet a proteinuria megállapításának, nyomon követésének és kezelésének jelentőségére. Az elmúlt évtizedben több kutatás eredménye is rávilágított, hogy a fehérjevizelés megléte nemcsak emberekben mutat erős összefüggést a túléléssel, hanem kutyákban és macskákban is (5, 15, 16, 39, 44). Emberekben a proteinuria súlyossága összefügg a súlyosbodás mértékével idült veseelégtelenségben, valamint prognosztikus faktorként tekinthetünk rá diabetikus nephropathiában és egyes szívbetegségek esetében is (30). A proteinuria gyógyszeres csökkentése meghosszabbítja a túlélést mind emberek, mind kutyák esetében (19, 23). Összefoglalónk első részében a fehérjevizelés kóreléttani hátteréről és diagnosztikájáról lesz szó, a másodikban pedig a gyógykezelési lehetőségeket tárgyaljuk meg.

A FEHÉRJEÜRÍTÉS ÉLETTANI HÁTTERE

Egy egészséges vesében a glomerulusok a plazma fehérjéinek csak elenyésző hányadát engedik át az ultrafiltrátumba, amelyek nagy része a proximális tubulusokon keresztül visszaszívódik (14). A glomerulusok háromrétegű falán (fenesztrált endothelium, glomerularis alaphártya, podocyták) a plazma alkotóelemeinek átjutását több tényező befolyásolja: (1) a filtrációs barrier felépítése és funkcionális állapota; (2) a vérnyomás; (3) a fehérjemolekulák jellege. A podocyták állábai által alkotott ún. „slicelt diafragma” pórusai körülbelül 2 nm átmérőjűek, amelyeken a 40 kDa-nál nagyobb fehérjék nem jutnak át. A méreten kívül a molekulák töltése is lényeges szempont. A filtrációs barrier mindhárom rétege által termelt glikoproteinek és sialoproteinek egy erősen negatív töltésű hálózatot hoznak létre, amely gátat szab a negatív töltésű fehérjék átáramlásának (36).

A vérplazmában legnagyobb mennyiségben jelen lévő fehérje az albumin, amelynek átjutása 69 kDa-os méretével és negatív töltésével erősen korlátozott. A plazmabeli átlagos 30–40 g/l koncentrációból az ultrafiltrátumba csupán 20–30 mg/l kerül. A filtrációs barrieren átjutott fehérjék nagy része tehát pozitív töltésű és kis molekulatömegű, amelyek jelentős része a proximális tubulusokban visszaszívódik (13). A reabszorpció kétféleképpen történhet. Kisebb mértékben a proximális tubulus sejtjei által termelt exopeptidázok a fehérjéket aminosavakra bontják, amelyek utána nátriumfüggő csatornákon át visszaszívódnak. Nagyobb mértékben azonban, a tubulusok epithelsejtjei endocytosisal felveszik a fehérjéket, majd lebontják (36). Ez egy receptormediált folyamat, amely az ultrafiltrátum nagyobb fehérjeterhelésekor telítődhet (14).

A PROTEINURIA LEHETSÉGES OKAI, KATEGÓRIÁI

A fehérjevizelésnek számos különféle oka lehet (lásd 1. táblázat). Megkülönböztetünk élettani (fiziológiás) és kóros (patológias) proteinuriát.

A klinikumban a proteinuria mértékének kifejezésére általában a vizelet fehérje/kreatinin arányát (urinary protein/creatinin ratio, UPC) használjuk. Az International Renal Interest Society (IRIS) az állatokat vizeletük UPC-je alapján három kategóriába sorolja (14):

1. nincs proteinuria: $UPC < 0,2$;
2. határérték-proteinuria: $UPC > 0,2$ és $< 0,5$ (kutyáknál) $< 0,4$ (macskáknál);
3. proteinuria: $> 0,5$ (kutyáknál) és $> 0,4$ (macskáknál).

Proteinuriának nevezzük azt az állapotot, amikor a vizeletben lévő fehérjék mennyisége meghaladja az élettani határértéket

1. TÁBLÁZAT. A proteinuria lehetséges okai

TABLE 1. Possible causes of proteinuria

Praerenalis eredetű proteinuria	Stressz, kimerítő munka
	Hőstressz, extrém hőmérséklet-változás
	Szteroidkezelés
	Hyperadrenocorticismus (kutya)
	Hyperthyreosis (macska)
	Görcsroham (epileptiform görcsök)
	Heveny hasnyálmirigy-gyulladás
	Magas vérnyomás
	Gyógyszerreakciók
	Pangásos szívelégtelenség
	Myeloma multiplex
	Hemoglobinuria, myoglobinuria
Renalis eredetű proteinuria	Idült vesebetegség
	Heveny vesekárosodás
	Bármely súlyos gyulladással megbetegedés (pl. pyometra, endocarditis, pancreatitis), daganat, fertőző vagy immunmediált megbetegedés
	Vírusfertőzések (macska: FIV, FeLV, FIP, kutya: CAV-1)
	Vektor terjesztette megbetegedések (kutya): Lyme-kór, Dirofilariosis, Ehrlichiosis, Anaplasmosis, Babesiosis, Leishmaniosis, Rickettsiosis, Hepatozoonosis
	Leptospirosis
	Magas vérnyomás
	Diabetes mellitus
	Hyperthyreosis (macska)
	Hyperadrenocorticismus (kutya)
Gyógyszerreakciók, szteroidkezelés	
Renalis eredetű proteinuria	Alsó húgyutak megbetegedése
	Nemi utak megbetegedései

Fiziológiás fehérjevizelést válthat ki komolyabb stressz, megterhelő munka, edzés, görcsök, láz, extrém hőmérséklet-változás vagy vénás pangás

A patológiás eseteknél eredet alapján megkülönböztetünk praerenalis, renalis és postrenalis formákat

Postrenalis proteinuriát okozhat az alsó húgyutak gyulladása, daganata vagy sérülése

Vese eredetű fehérjevizelés lehet glomerularis, tubularis és interstitialis

A fehérjevizelés nemcsak következménye lehet a veseelégtelenségnek, hanem további súlyosbodását is okozhatja

Fiziológiás (más néven funkcionális) fehérjevizelést válthat ki komolyabb stressz, megterhelő munka, edzés, görcsök, láz, extrém hőmérséklet-változás vagy vénás pangás is. Ezekben az esetekben az UPC általában 0,5 alatt marad és a fehérjék vizeletbeli mennyiségének növekedése csak átmeneti (14).

A patológiás eseteknél eredet alapján megkülönböztetünk praerenalis, renalis és postrenalis formákat. A praerenalis formánál egyes kis molekulatömegű fehérjék mennyisége megnő a vérkeringésben, ezek szabadon átjutnak az ultrafiltrátumba, telítik a tubulusok visszaszívó kapacitását, és kijutnak a vizeletbe. Ilyen lehet pl. a hemoglobin hemolysis során, a myoglobin izomkárosodás után, ill. az immunglobulin könnyű láncok (más néven Bence-Jones-fehérjék) myeloma multiplex esetén. Praerenalis proteinuriához vezethet a megemelkedett szisztémás vérnyomás is. A glomeruluson belüli nyomást az afferens és efferens vesearteriolák szűkítésével és tágításával több mediátor is szabályozza (pl. angiotenzin II, prosztaglandinok, endothelinek). Glomerularis hypertensio esetén a filtrációs barrier pórusai kitágulnak, így eresztve át nagyobb mennyiségű, ill. nagyobb méretű fehérjéket. A praerenalis kategóriába tartoznak még egyes gyógyszerreakciók, a heveny hasnyálmirigy-gyulladás, macskákban a hyperthyreosis, kutyákban pedig a Cushing-kór (részben renalis eredet is) (14).

Postrenalis proteinuriát okozhat az alsó húgyutak gyulladása, daganata vagy sérülése (pl. húgykövesség). A nemi utak gyulladása során mérhetünk nagyobb fehérjeszintet a spontán ürített vizeletben. Intakt kan kutyák spontán ürített vizeletében jelentősen nagyobb fehérjemennyiségeket mérhetünk nőstény vagy ivartalanított társaikénál. Ez a különbség cystocentesissel vagy katéterrel vett minta esetén nem jelentkezik, tehát a fehérjék az alsó húgyutakban kerülnek a vizeletbe (13, 14).

Vese eredetű fehérjevizelés esetén kóreltani szempontból megkülönböztetünk glomerularis, tubularis és interstitialis formákat. Előfordulhat több terület érintettsége is, ilyen pl. a glomerulo-tubularis vagy a tubulo-interstitialis proteinuria. Glomerularis proteinuria esetén megnövekszik a filtrációs barrier áteresztőképessége, így a vizeletben nagyobb méretű fehérjéket találunk (> 60 kDa), és általában a fehérjevizelés mértéke is nagy (UPC > 1–2). Tubularis proteinuria esetén a filtrációs funkció megtartott, de a visszaszívódás hiányos, így kisméretű fehérjék ürülnek a vizeletbe. Ilyenkor az UPC általában 0,5 és 1 között marad (13, 14). Kiváltó ok lehet pl. heveny tubularis necrosis, veseinfarktus vagy bakteriális eredetű nephritis. Különböző toxinok (pl. ochratoxin) gátolhatják a tubularis endocytosist, más gyógyszerek (pl. nem szteroid gyulladáscsökkentők, aminoglikozidok, ciklosporin) és toxinok (pl. etilén-glikol) pedig magukat a tubulushámsejteket károsítják (23, 40). A kevert glomerulo-tubularis forma kialakulhat a két szakasz együttes károsodásakor, de glomerulopathiák esetén az ultrafiltrátumba jutó fehérjék is károsíthatják a mesangium sejtjeit és a tubularis hámsejteket, így segítve elő a proteinuria súlyosbodását (36). A fehérjevizelés tehát nemcsak következménye lehet a veseelégtelenségnek, hanem további súlyosbodását is okozhatja. A veseparenchyma gyulladással vagy daganatos megbetegedései is vezethetnek proteinuriához, ilyen pl. a leptospirosis, pyelonephritis, vagy vese-kövesség is (23).

Fontos megjegyezni, hogy a proteinuriával járó vesebetegségek nem feltétlenül járnak azotaemiával.

A proteinuria kutyában legtöbbször glomerularis eredetű, főleg, ha a fehérjevizelés azotaemia nélkül jelentkezik. A glomerularis megbetegedések lehetnek immunológiai (immunkomplex-lerakódással járó) vagy nem immunológiai eredetűek (40). A nem immunológiai eredetű glomerulopathiakon belül két fő kategóriát különböztetünk meg: az egyik az amyloidosis, a másik pedig a több kategóriát magában foglaló glomerulosclerosis (6). SCHNEIDER és mtsai egy friss kutatásban 501 proteinuriás kutya vesebiopsziájának kórszöveti vizsgálatá-

Egy vizsgálatban proteinuriás kutyák vesebiopsziájában a glomerulopathiák 48,1%-a volt immunkomplex eredetű, és 15% háttérben állt amyloidosis

Macskákban a glomerularis megbetegedések sokkal ritkábbak, általában fertőző betegségekkel járnak együtt

A tartós, nagyfokú fehérjevesztés esetén nephrosis szindróma alakulhat ki, amit hypoalbuminaemia, ödémaképződés és hasvízkór jellemez

A vizeletbe ürített fehérjék 50%-a Tamm-Horsfall-fehérje, amelyeknek komoly baktérium- és vírusellenes hatása van

val azt találták, hogy a glomerulopathiák 48,1%-a volt immunkomplex eredetű, és 15% háttérben állt amyloidosis (37). Az amyloidosisnak létezik szerzett és veleszületett formája. A szerzett amyloidosis legtöbb esetben jelentős proteinuriával jár (UPC akár > 10). A veleszületett amyloidosis shar-pei kutyákban ezzel ellentétben jelentkezhet akár fehérjevizelés nélkül is, mivel az amyloid főleg a medullában rakódik le (38).

Macskákban a glomerularis megbetegedések sokkal ritkábbak. Általában fertőző betegségekkel járnak együtt (FIP, FeLV, FIV, toxoplasma), esetleg daganatos vagy immunológiai kórképek, továbbá amyloidosis lehet a kiváltó ok. A sziámi és abesszin fajtájú macskák predisponáltak amyloidosis megjelenésére. A macskák krónikus vesebetegsége általánosságban tubulointerstitialis károsodással jár, ezért a fehérjevizelés náluk ritka (32).

A PROTEINURIA KÖVETKEZMÉNYEI

A fehérjevizelés és a különböző vesebetegségek közötti ok-okozati összefüggés még sok kérdést vet fel. A proteinuria jelenléte rövidebb túléléshez vezet, de nem egyértelmű, hogy a vizeletbeli fehérje egy markere a progresszióknak, vagy a közvetlen okozója, esetleg mind a két állítás igaz (14). A proximális tubulusok sejtjei nagy fehérjeterhelésre megnövekedett citokin- és endothelintermeléssel válaszolnak. Ezek a vazóaktív és gyulladáskeltő molekulák fehérvérsejteket vonzanak a vese interstitiumába, amely a tubulusok körüli gyulladáshoz, végső soron pedig fibrosishoz vezet (44).

A tartós, nagyfokú fehérjevesztés esetén nephrosis szindróma alakulhat ki, amit hypoalbuminaemia, ödémaképződés és hasvízkór jellemez. A csökkent koleszterinlebontás és a megnövekedett májbeli lipoprotein-szintézis miatt hyperlipidaemia alakulhat ki. A nephrosis szindróma további jellegzetessége a hypercoagulabilitás és fokozott tromboziskészség, amelyért több kóreltani folyamat is felelős: az enyhe thrombocytosis, a megnövekedett vérlemezke-adhézió és -aggregáció, a megváltozott fibrinolysis, a véralvadási faktorok megváltozott aránya (jelentős antithrombin-III és albuminvesztés a vizeleten keresztül, valamint a nagyobb molekulatömegű alvadási faktorok megnövekedett aránya) (31). Mindezek mellett felborul az ásványianyag- és elektrolit-háztartás (nátriumretenció), és romlik a sejtimmunitás. Nephrosis szindrómában gyakran alakul ki magas vérnyomás, amelynek okai: nátriumvisszatartás, a renin-angiotenzin rendszer aktivációja, fokozott válaszképesség az élettani vérnyomásfokozó folyamatokra, valamint vesebeli értágító anyagok csökkent termelődése. A magas vérnyomás négy fő célszervet károsít: a szemet (retinaválás, vérzések, papillaödéma), az agyvelőt, a szívet (bal kamra hypertrophia) és a vesét (4, 14, 34).

A VIZELETBELI FEHÉRJÉK JELLEGE

A vizeletbe ürített fehérjéknek nemcsak a mennyisége szolgáltat fontos információkat, hanem a minősége is. Az egészséges emberi vizeletben kb. 2000-féle fehérjemolekula található, amelyeknek mind ez ideig csupán 20%-a lett beazonosítva ismert fehérjék izoformáiként, a maradék 80% még meghatározásra vár. A fehérjék 50%-a Tamm-Horsfall-fehérje (más néven uromodulin), amelyet a distalis tubulusok szekretálnak, és komoly baktérium- és vírusellenes hatást tulajdonítanak neki. A fehérjék másik felét adja a 2000 különféle molekula, amelyek közül többet mint biomarkert tartanak számon (35). Több kis molekulatömegű (< 60 kDa) fehérjéről már kutyák (és néhány esetben macskák) esetében is bizonyított, hogy megnövekedett mennyiségük a vizeletben proximális tubulus károsodásra utal. Ilyen pl. a retinokötő fehérje, amelyet az emberorvoslásban már elterjedten használnak, az N-acetil-glükózaminidáz, az alanin-aminopeptidáz, a neutrális endopeptidáz, az α 1- és a β 2-mikroglobulin. A distalis

tubulusok károsodásakor csökken a Tamm–Horsfall-fehérje termelése, ami mind emberekben, mind kutyákban arányos a veseműködés csökkenésével (11, 29).

A VIZELETBELI FEHÉRJE MEGHATÁROZÁSÁNAK MÓDSZEREI

A **vizelet tesztcsíki** egy szemikvantitatív, kolorimetriás elven működő módszer, amely 300 mg/l feletti fehérjekoncentrációt képes kimutatni (1. ábra). Általános-ságban ez a legegyszerűbb, leggyorsabban kivitelezhető és legkézenfekvőbb mérési módszer. Hátránya viszont gyenge szenzitivitása és specifitása albuminra. Lyon és mtsai vizsgálatában kutyák esetében a teszt specifitása 81,2%, pozitív prediktív értéke pedig 34% volt. Macskák esetében a specifitás csupán 11%, a pozitív prediktív érték pedig 55,6% volt (26). Egy másik kísérletben azt állapították meg, hogy a tesztcsíki csak igen nagy (UPC > 4) fehérjekoncentráció mellett tudta megfelelő százalékban kimutatni a fehérjevizelést (27). A gyakori fals pozitív reakciók okai: jelentősen besűrűsödött vizelet, pigmentek a vizeletben, későn leolvasott tesztcsíki, aktív vizeletüledék (pyuria, bacteruria, haematuria). Fals negatív eredményt kaphatunk híg vizeletből, Bence–Jones-fehérjék jelenlétekor vagy kismértékű albuminuria esetén. Savas vizeletben gyakoribbak a fals negatív, lúgos vizeletben pedig a fals pozitív reakciók (12, 14).

A **szulfosalicilsavas próba** egy szintén szemikvantitatív, az állat mellett is kivitelezhető, egyszerű vizsgálat (2. ábra). A próba elvégzéséhez 3–5%-os szulfosalicilsavat keverünk 1 : 1 arányban a vizsgált vizelet felülúszójához. Ezután 0–4+ skálán elbíráljuk az oldat zavarosságát, amit a fehérjék kicsapódása okoz (3. ábra). A vizsgálat előnye, hogy albumin mellett globulinokat és Bence–Jones-fehérjéket is kimutat. Fals pozitív reakciót okozhat pl. röntgenkontraszt anyag, penicillinek vagy cefalosporinok jelenléte a vizeletben. A fals negatív reakciók ritkábbak, mint a tesztcsíki esetében, mivel itt a kimutatás alsó határa 50 mg/l, de összességében ez a módszer sem mondható pontosnak. Macskák esetében különösen gyenge specifitású mind a tesztcsíki, mind a szulfosalicilsavas próba (12, 14, 27).

Emberek esetében a standard és legpontosabb módszer a vizelet fehérjetartalmának meghatározására a 24 órán át gyűjtött vizelet fehérjekoncentrációjának kifejezése g/l-ben (9). Mivel ez a módszer az állatorvoslásban nem gyakorlatias, és az egyszeri vizeletmintából meghatározott fehérjemennyiség a vizelet kreatininkoncentrációjára vonatkoztatva jól korrelál a 24 óra alatt vizeletbe ürülő fehérjék mennyiségével, ma a **fehérje/kreatinin arány (UPC) meghatározása** számít kutyák és macskák esetében a „gold standardnak”. A mérés előnye, hogy albuminra nagyon specifikus, mind kutya, mind macska esetében több mint 99% a teszt specifitása (1).

Amennyiben a fehérjevizelésről még pontosabb képet szeretnénk kapni, lehetőség van a vizelet **albuminkoncentrációjának** meghatározására. Fehérjevizelésről 300 mg/l feletti vizeletalbumin-értéknél beszélünk, amely egyben a klinikumban használt vizelet tesztcsíkok fehérjeki-

mutató képességének alsó határa. 10 és 300 mg/l között microalbuminuriáról van szó. Ezeket az értékeket standard, 1010-es sűrűségűre hígított vizeletből mérjük, vagy ugyanúgy, ahogy az összfehérjénél, a vizelet **albumin/kreatinin** (UAC) koncentrációval is számolhatunk. Embereknél a vizelet UAC referenciaértéke < 0,03, a microalbuminuria határértéke 0,03–0,3, és > 0,3-as UAC esetén albuminuriáról beszélünk. Emberekben a diabeteses nephropathia súlyosbodásának első jele a microalbuminuria megjelenése (42). Kutyákban és macskákban a microalbuminuria jelentősége nem teljesen tisztázott, de megelőzve a proteinuria jelentkezését, jelezhet olyan glomerularis károsodásokat, amelyek egyéb módszerekkel még nem mutathatók ki. Korai szűrésre alkalmas lehet pl. szubklinikai megbetegedések, örökletes vesebetegségek, de akár *Dirofilaria immitis* fertőzés esetén is (2, 12, 14).

A **nátrium-dodecil-szulfát poliakrilamid-gélelektroforézis (SDS-PAGE)** alkalmazható a vizeletbeli fehérjék méretének elbírálására, ez alapján pedig arra, hogy eldöntsük glomerularis, tubularis vagy kevert glomerulo-tubularis proteiniuriával állunk szemben (12, 14).

A PROTEINURIÁS BETEGEK KIVIZSGÁLÁSA

A proteinuria diagnosztikájában a nationale értékes információkkal szolgálhat az esetleges fajta predispozíció felderítésére. X-kromoszómán öröklődő nephritis fordul elő pl. szamojéd fajtában, ahol a kan kölykök általában 3–6 hónaposan már fehérjevizelők, majd 6–24 hónapos korukra végstádiumú veseelégtelenségben szenvednek. Ezzel szemben az érintett szukák 5 éves koruk körül jutnak hasonló stádiumba. Autoszomális recesszív módon öröklődik az angol springer és angol cocker spánielek örökletes nephritise, az érintett egyedek 10–24 hónapos korukra súlyos veseelégtelenségben szenvednek, ill. elpusztulnak. Soft-coated wheaten terrierekben és airdale terrierekben ismert, összetett öröklődésű genetikai eltérés a podocyták diszfunkciójával összefüggő glomerulosclerosis, ami szintén fehérjevesztéses nephropathiához vezet. Az előbb felsorolt megbetegedések genetikai szűrésre alkalmas tesztek már elérhetőek (25). További fajták, amelyeknél leírtak már familiaris nephropathiát: angol és amerikai foxhound, agarak, basenji, beagle, bernáthegyi, breton spániel, bordeaux-i dog, boxer, bull masztiff, bull terrier, dalmata, dobermann pincser, golden retriever, gordon szetter, német juhász, pembroke welsh corgi, shar-peí, shetlandi juhászkutya, rottweiler, újfundlandi. Kutyák közül a shar-peí, angol foxhound és beagle fajtáknál, macskáknál pedig az abesszin és sziámi fajtáknál írták le a familiaris amyloidosis megjelenését (23).

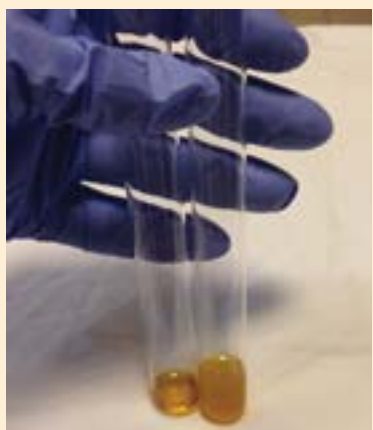
A kórelőzmény fontos része a lehetséges fertőző okok felderítése: pl. macskáknál kültéri vagy beltéri tartás, kutyáknál (macskáknál) külföldi tartózkodás, fertőző ágensekkel való találkozás lehetősége, ill. az oltási kórelőzmény. Az anamnézisnek ki kell térni lehetséges toxikus kórokokra (pl. gyógyszerek, nyershúsetetés) (24).

Általánosságban minden egészségügyi szűréskor vagy megbetegedés esetén érdemes a rutin vizeletvizsgálat (tesztcsíki, refraktométeres sűrűségmérés és üledékvizsgálat) elvégzésével együtt a vizelet fehérjetartalmát is megmérni. Amennyiben felmerül egy állatnál vesebetegség gyanúja, vagy a vizelet tesztcsíkon pozitív fehérjereakciót látunk, elengedhetetlen az UPC meghatározása. Az alsó húgyúti betegségek diagnózisához a kórelőzmény, fizikális vizsgálat, képalkotó eljárások és a vizeletüledék (vörösvérsejtek, fehérvérsejtek) informatívak, a fehérje/kreatinin arány mérése nem indokolt. Proteinuriás betegek kivizsgálásának következő lépése, hogy felderítsük, tartós fehérjevizelésről van-e szó. Ha minimum kéthetesen különbséggel, további két vizelet UPC-je is emelkedett (inaktív üledék mellett), akkor el kell kezdenünk az állat



1. ÁBRA. Vizelet tesztcsíki eredményének elbírálása, 3+ fehérje reakció

FIGURE 1. Evaluating the result of urinary dipstick test, 3+ protein reaction



2. ÁBRA. Szulfosalicilsavas próba: 1+ reakció

FIGURE 2. Sulfosalicylic acid test: 1+ reaction



3. ÁBRA. Túrós csapadék képződése szulfosalicilsavas próbában (4+ reakció)

FIGURE 3. Sulfosalicylic acid test: 4+ grade reaction, large clumps of white precipitate are seen

Számos kutya- és macskafajtában írtak le öröklődő, proteinuriát okozó vesebántalmat

Minden egészségügyi szűréskor vagy megbetegedés esetén érdemes a rutin vizeletvizsgálat elvégzésével együtt a vizelet fehérjetartalmát is megmérni

további kivizsgálását. Ha az első vizeletvizsgálaton határérték körüli proteinuriát találunk, 3 hónap múlva a vizsgálat ismétlése javasolt (14).

A proteinuria mértékének meghatározásakor, a preanalitikai hibák elkerülése érdekében, fontos szempont, hogy pontosan hogyan gyűjtsünk vizeletet. A vizeletvétele módja lehet cystocentesis, de több kutatás is rámutatott, hogy nincs nagy különbség a gyűjtött és a szűrt vizeletek UPC-je között, sem kutyák, sem macskák esetében (amennyiben a postrenalis okokat a vizeletüledék alapján kizártuk) (3, 43). NABITY és mtsai kutatásukban azt vizsgálták, hogy három egymást követő napon gyűjtött vizeletben mennyire tér el egymástól fehérjevízelő állatok UPC-je. Megállapították, hogy 4 alatti UPC esetén az egyszeri mintavétel megfelelő eredményt adhat, de ennél nagyobb UPC esetén, a fehérjevízelés napi változékonysága miatt, egyszeri mintavétellel nem kapunk pontos értéket. Javaslatuk alapján 4 és 8 közötti UPC esetén 2–3 mérés szükséges, 8 feletti UPC esetén pedig 4–5 minta átlaga adhat megfelelő eredményt (28). Érdekes a vizeleteket mindig azonos körülmények között gyűjteni, mert különbség lehet az otthoni és a kórházban vett vizelet UPC-je között. A kórházi körülmények között gyűjtött vizelet UPC-je gyakran nagyobb az otthon gyűjtötténél (10). LEVINE és mtsai kísérletükben megállapították, hogy ha több alkalommal gyűjtött vizeleteket egyenlő arányban elegyítünk (ún. poolozás), akkor az ebből lemerült UPC jól korrelál a vizeletek UPC-jének átlagával (22). ROSSI és mtsai kísérletükben a vizeletek tárolása során bekövetkező változásokat vizsgálták. Szobahőmérsékleten, 4 órán belül nem volt változás a vizeletek UPC-jében, de 12 óra múlva a vizeletek fehérjetartalma jelentősen nőtt. 4 °C-on tárolva kismértékű növekedést tapasztaltak 12 óra után, és jelentős növekedést 1 hét után, de -20 °C-on nem volt jelentős változás a fehérjetartalomban (33).

Ideális esetben a tulajdonos, otthoni körülmények között, három különböző napon gyűjtsön egy-egy tiszta edénybe vizeletmintát, majd ezeket egyenlő arányban elegyítve (pl. 2–2 ml minden mintából) küldjük a mintát laboratóriumba vizsgálatra. Minél nagyobb a fehérjevízelés mértéke, annál több alkalommal érdemes mintát gyűjteni. A vizeletmintákat otthon hűtőszekrényben vagy fagyasztva kell tárolni. Úgy érdemes időzíteni a mintagyűjtést, hogy minden minta 72 órán belül a laborba kerüljön és fel legyen dolgozva. Ha ez nem lehetséges, akkor a mintákat mindenképpen le kell fagyasztani, hogy a vizelet fehérjetartalma állás közben ne változzon. Mivel ez a precíz otthoni mintagyűjtés gyakran nem megoldható, megfelelő lehet a rendelőben spontán gyűjtött vagy cystocentesisel vett vizelet (pár órán belüli) vizsgálata is. A napi ingadozás miatt azonban egy-egy mérési eredményt óvatosan kezeljük, és inkább hosszabb idő alatt kapott adatsor alapján vonjunk le következtetést a proteinuria javulásáról vagy romlásáról.

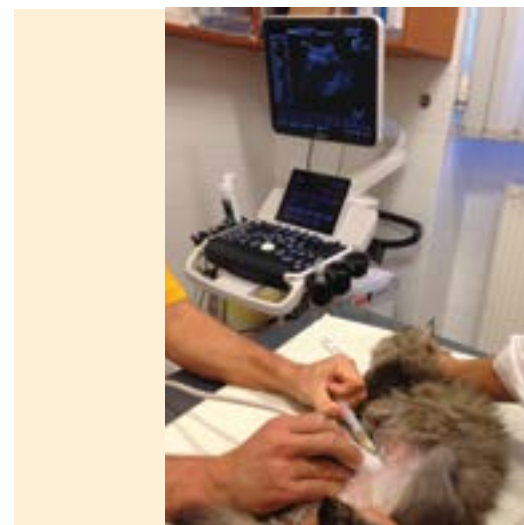
Az UPC meghatározása mellett bizonyos esetekben az UAC meghatározása is hasznos lehet. Microalbuminuria szűrése a következő esetekben javasolt:

- ha a rutin fehérjekimutatási módszerek eredménye nem egyértelmű, vagy fals pozitív reakciót feltételezünk;
- ha az UPC a referenciatartományon belül van, de a kutyának vagy macskának olyan idült betegsége van, ami ismert nephropathiához vezethet;
- ha az UPC a referenciatartományon belül van, de egy idősebb kutya (> 6 év) vagy macska (> 8 év) egészségügyi szűrésekor a tulajdonos vagy az állatorvos a lehető legérzékenyebb tesztet kívánja elvégezni;
- ha olyan állatokról van szó, amelyeknél nagyobb eséllyel fog jelentkezni glomerularis betegség (pl. genetikailag érintett fajták, családok) (12, 19).

A proteinuria okának felderítésére az alap kiegészítő vizsgálatok – a rutin vizeletvizsgálat mellett – magukban foglalnak egy vérképet, rutin biokémiai paramétereket, vizelettenyésztést és vérnyomásmérést. További vizsgálati lehetőségek,

Kimutatták, hogy 4 feletti UPC esetén, a fehérjevízelés napi változékonysága miatt, egyszeri mintavétellel nem kapunk pontos értéket

A vizeletminta 72 órán belül kerüljön laboratóriumi feldolgozásra



4. ÁBRA. Ultrahangvezérelt cystocentesis

FIGURE 4. Ultrasound-guided cystocentesis

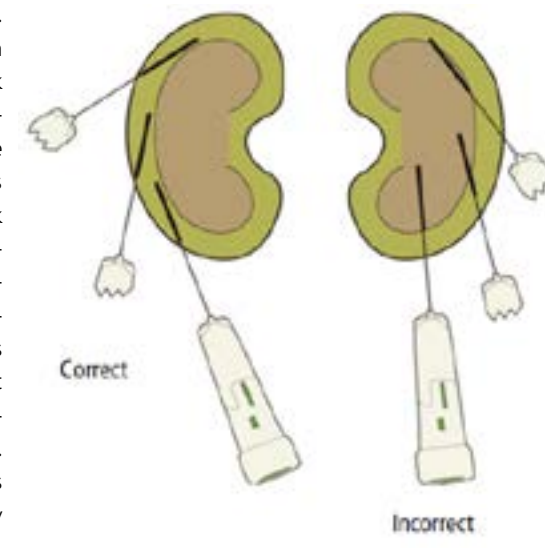
Biopsziás mintavétel célpontja minden esetben a vese kéregállománya legyen

amelyek az előbbiektől függően indokoltá válhatnak: hasi ultrahangvizsgálat (4. ábra), fertőző betegségek kimutatása, hormonvizsgálatok (14, 41).

Ha kizártuk a prae- ill. postrenalis okokat, és egyéb háttérbetegséget sem találtunk, a fehérjevízelés renalis okának felderítésére a vese kórszövettani vizsgálata megfontolandó. A vesebiopszia eredménye információval szolgálhat a kóros folyamatok jellegéről, súlyosságáról, aktivitásáról, reverzibilitásáról, valamint segíthet a helyes kezelés megválasztásában és a kórjóslat felállításában. A biopsziás mintavételt csak stabil páciensen szabad kivitelezni. A szövődmények elkerülése érdekében előtte a vérnyomást, a véralvadást és a thrombocytaszámot ellenőrizni kell. A kórszövettani vizsgálatnak heveny, fehérjevesztéses nephropathiákban van jelentősége, nincs értelme előrehaladott, fibrosisba hajló, idült vesebetegségeknél, mert a kezelési tervet nem változtat, ill. a kórjóslat felállításában sem segít (14, 41). Kivételt képez ez alól a fiatal állatok nephropathiája, amikor a biopszia célja annak eldöntése, hogy a folyamatok öröklöttek-e, bár ez az adott egyed szempontjából legfeljebb a prognózisról ad információt (a terápián nem változtat), de tenyésztési szempontból nagy jelentősége lehet (20).

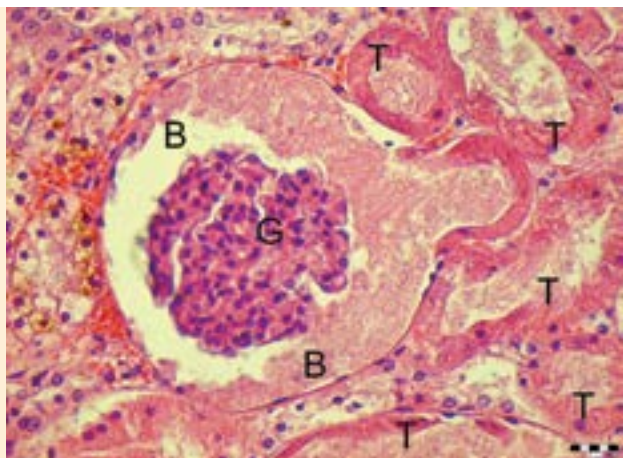
A biopsziás mintavétel teljes anesztéziában zajlik. Általában ultrahangvezérelten vesszük a biopsziát, de lehetővé lehet laparoskopos beavatkozás során vagy akár sebészi úton is, egy ék alakú kimetszéssel. A mintavétel célpontja a vese kéregállománya, mivel egyfelől a glomerulusok itt találhatóak, másfelől a vese kéreg-velőállomány határától vagy a vese hilusából történő mintavétel komoly, akár fatális vérzéssel is járhat (5. ábra). Ultrahangvezérelt mintavétel esetén általában 18 G-s tűvel felszerelt automata biopsziás pisztolyt használunk. A bőr sebészi fertőtlenítése után egy kb. 1 cm-es bőrsebet ejtünk. A biopsziás tűt ezután bevezetjük a vese (dorsalis vagy lateralis) kéregállományához, és aktiváljuk az eszközt. Ideális esetben, a kéregállományból két, egyenként legalább 10 mm-es mintát veszünk. Ha az egyik minta ennél kisebb, harmadik mintára is szükség lehet.

A biopsziás hengereket ezután a minta feldolgozási irányának megfelelő oldalt(ok)ba moszuk egy 10 ml-es fecskendőbe töltött fiziológiás sóoldat és vékony tű segítségével (csak fénymikroszkópos és immunhisztokémiai vizsgálat esetén 4–10%-os formaldehidoldatba, elektronmikroszkópos és immunfluoreszcens vizsgálat esetén glutáraldehid, ill. Michel-féle transzport oldatokba). A levett minták származását kis nagyítással mikroszkóp vagy egy nagyítólelencse alatt ellenőrizhetjük. A kéregállományból származó mintákban vagy magukat a glomerulusokat vagy a kanyarulat tubulusok szabálytalan lefutását, míg a véletlenül velőállományból vett mintában egymással párhuzamosan haladó tubulusokat találunk (6. ábra) (21).



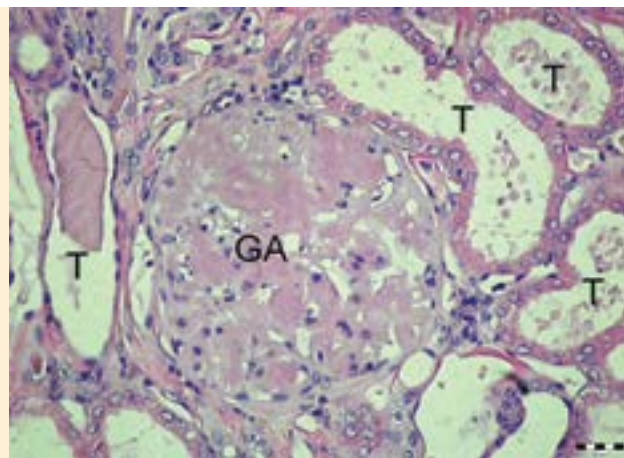
5. ÁBRA. Az ultrahangvezérelt biopsziás mintavétel helyes és helytelen módja a veséből (21)

FIGURE 5. Correct and incorrect method of taking ultrasound-guided biopsy samples from the kidney (21)



6. ÁBRA. Súlyos fokú proteinuria kutya veséjében
G: glomerulus; B: Bowman-tok (-capsule) ürege; T: tubulus
H.-E., 400×, Bar = 20 µm
(DR. JAKAB CSABA felvétele)

FIGURE 6. Severe proteinuria in the kidney of a dog
(Photo: DR. CSABA JAKAB)



7. ÁBRA. Glomerulusamyloidosis (GA) és a tubulusokban (T) proteinuria jelei kutya veséjében
H.-E., 400×, Bar = 20 µm
(DR. JAKAB CSABA felvétele)

FIGURE 7. Glomerular amyloidosis (GA) and signs of proteinuria in the kidney of a dog
(Photo: DR. CSABA JAKAB)

Emberekben a vesebiopátumokat rutinszerűen nemcsak fénymikroszkóppal vizsgálják (több különféle festési módszerrel), hanem transzmissziós elektronmikroszkópos (TEM) és immunfluoreszcens (IF) vizsgálatoknak is alávetik. Ezzel szemben, az állatorvoslásban, a vesebiopátumok rutin vizsgálata csak a fénymikroszkópos képeken alapszik. A World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) Renal Standardization Study Group 2005-ben kezdett el dolgozni egy olyan projekten, amely standardizálja a vesebiopátumok feldolgozásának módját és kiértékelését. 5 országból, 12 nefropatológus és 9 nefrológus dolgozik a vese kórszövettani vizsgálat részleteinek kidolgozásán, nagyrészt a humán patológiában leírt módszerek és alapelvek átvételével. Eddig 100 fénymikroszkópos jellegzetességet és 30 elektronmikroszkópos mintázatot írtak le kutyák glomerulopathiáiról és az azokat körülvevő szövetekről (8). A kórszövettani vizsgálat alapján a glomerulopathiákat három fő csoportba sorolják: amyloidosis (7. ábra), immunkomplex glomerulonephritis és nem immunkomplex glomerulonephropathiák. Ezt a három fő kategóriát azért hozták létre, mert ezeknél van a legnagyobb különbség a kezelésben és a kórjóslatban. Az ezeken belüli alkategóriák meghatározása jelenleg is tart (pl. fokális szegmentális glomerulosclerosis, membranoproliferatív glomerulonephritis, membranous glomerulopathia). A biopátumok pontos feldolgozására és kiértékelésére egy 10 pontból álló iránymutatást is létrehozta (7). A fénymikroszkópos vizsgálat általában elegendő az amyloidosis diagnózisához, de ahhoz, hogy eldöntsük, van-e immunkomplex-lerakódás, transzmissziós elektronmikroszkóp és immunfluoreszcenciás vizsgálatok is elengedhetetlenek. Egy friss tanulmányban csak a fénymikroszkópos vizsgálat elvégzésével 89-ből 22 esetben állítottak volna fel téves diagnózist (6).

A PROTEINURIA HATÁSA A PROGNÓZISRA

Jacob és mtsai kutatásukban a proteinuria és a túlélés kapcsolatát vizsgálták idült vesebeteg kutyákban. Azt találták, hogy a kisebb UPC (< 1) hosszabb túléléssel jár (medián 599 nap), és ahogy nő a fehérjevizelés mértéke, úgy csökken a túlélés: UPC 1–1,67, medián túlélés 334 nap; UPC 2–2,77, medián túlélés 289

nap; UPC 3–15,8 medián túlélés 255 nap (15). WEHNER és mtsai kutatásukban hasonló különbséget találtak a túlélésben. A fiziológias UPC-jű vesebeteg kutyák átlagosan, a diagnózis felállítása után, 1009 napig éltek, míg a jelentősen proteinuriások (UPC > 1) túlélésének átlaga 390 nap volt (44). Mindkét kutatás értékét korlátozta a kis elemszám: az első kutatás 21, a második mindössze 13 kutya túlélését hasonlítja össze. Macskák esetében nagyobb elemszámmal is történtek felmérések, ahol azt találták, hogy a nagyobb fokú fehérjevizeléssel járó krónikus vesebetegségek hajlamosabbak súlyosbodásra (5, 16, 17, 39). SYME és mtsai kutatásában azoknál az idült vesebeteg macskáknál, ahol a fehérje/kreatinin arány több mint 0,4 volt, a medián túlélés 281 nap volt, míg 0,4 alattiaknál 766 nap volt (39). JEPSON és mtsai magas vérnyomásban szenvedő macskák túlélésében találtak különbséget a fehérjevizelő és fehérjét nem vizelő állatok között. A nem proteinuriás macskák túlélése átlagosan 490 nap, a határérték proteinuriásoknál 313 nap, a proteinuriásoknál 162 nap volt (16).

Ahogy egy vesebetegség súlyosbodik, előfordulhat a vizeletbeli fehérjemennyiség csökkenése is. Ennek oka, hogy a csökkenő számú nephronokon keresztül kevesebb fehérje szűrődik át. A kisebb mennyiségű fehérje azonban akár még nagyobb károsodást is okozhat a megmaradó nephronokon, mint korábban a nagyobb fehérjemennyiség a jóval nagyobb számú nephronon. Vagyis ha javulást látunk az UPC-értékben, akkor azt minden esetben a vesefunkcióval együtt érdemes értelmezni (19).

A glomerulopathiák közül a legrosszabb kórjóslattal a nephrosis szindróma megjelenésekor kell számolnunk. KLOSTERMAN és mtsai kutatásában azt találták, hogy azoknál a kutyáknál, amelyek a nephrosis szindróma klinikai tüneteit mutatták, a medián túlélés 12,5 nap volt, míg azoknál az egyedeknél, ahol a glomerulopathiát nem kísérte nephrosis szindróma, a medián túlélés 104,5 nap volt (18).

Összefoglalásképpen elmondhatjuk, hogy a vizelet fehérjetartalmának meghatározása minden súlyosabb betegség esetén a kivizsgálás fontos része kell, hogy legyen, mivel annak észlelése diagnosztikai és prognosztikai szempontból is nagy jelentőségű. A tartós fehérjevizelés általános és specifikus terápiás lehetőségeit összefoglalónk második részében ismertetjük.

Idült vesebeteg kutyákban és macskákban proteinuria esetén lényegesen rövidebb a túlélés ideje

A legrosszabb kórjóslattal a nephrosis szindróma megjelenésekor kell számolnunk

IRODALOM

- ADAMS, L. G. – POLZIN, D. J. et al.: Correlation of urine protein/creatinine ratio and twenty-four-hour urinary protein excretion in normal cats and cats with surgically induced chronic renal failure. *J. Vet. Intern. Med.*, 1992. 6. 36–40.
- BACIC, A. – KOGIKA, M. M. et al.: Evaluation of albuminuria and its relationship with blood pressure in dogs with chronic kidney disease. *Vet. Clin. Pathol.*, 2010. 39. 203–209.
- BEATRICE, L. – NIZI, F. et al.: Comparison of urine protein-to-creatinine ratio in urine samples collected by cystocentesis versus free catch indogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2010. 236. 1221–1224.
- BROWN, S. – ATKINS, C. et al.: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats, 2007, ACVIM Consensus Statement, *J. Vet. Intern. Med.*, 2007. 21. 542–558.
- CHAKRABARTI, S. – SYME, H. M.: Clinicopathological variables predicting progression of azotemia in cats with chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.*, 2012. 26. 275–281.
- CIANCIOLO, R. E. – MOHR, F. C. et al.: World Small Animal Veterinary Association Renal Pathology Initiative: Classification of glomerular diseases in dogs. *Vet. Pathol.*, 2016. 53. 113–135.
- CIANCIOLO, R. E. – BROWN, C. A. et al.: Pathologic evaluation of canine renal biopsies: Methods for identifying features that differentiate immune-mediated glomerulonephritides from other categories of glomerular diseases. *J. Vet. Intern. Med.*, 2013. 27. S10–S18.
- COWGILL, L. D. – POLZIN, D. J.: Vision of the WSAVA Renal Standardization Project. *J. Vet. Intern. Med.*, 2013. 27. S5–S9.
- DELANGE, J. – SPEECKAERT, M.: Preanalytical requirements of urinalysis. *Biochem. Med.*, 2014. 24. 89–104.
- DUFFY, M. E. – SPECHT, A. et al.: Creatinine ratios of samples obtained from dogs in home and hospital settings. *J. Vet. Intern. Med.*, 2015. 29. 1029–1035.
- FORTERRE, S. – RAILA, J. et al.: Protein profiling of urine from dogs with renal disease using ProteinChip analysis. *J. Vet. Diagn. Inv.*, 2004. 16. 271–277.
- GRAUER, G. F.: Glomerulonephropathies. In: Nelson, R. W. – Couto, C. G. (eds.): *Small Animal Internal Medicine*. 4th ed. Mosby Elsevier. St. Louis, MO, 2009, 637–644.
- GRAUER, G. F.: Proteinuria: measurement and interpretation. *Top. Companion Anim. Med.*, 2011. 26. 121–127.

14. HARLEY, L. – LANGSTON, C.: Proteinuria in cats and dogs. *Can. Vet. J.*, 2012. 53. 631–638.
15. JACOB, F. – POLZIN, D. J. et al: Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2005. 226. 393–400.
16. JEPSON, R. E. – ELLIOTT, J. et al.: Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. *J. Vet. Intern. Med.*, 2007. 21. 402–409.
17. JEPSON, R. E. – BRODBELT, D. et al.: Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 2009. 23. 806–813.
18. KLOSTERMAN, E. S. – PRESSLER, B. M.: Nephrotic syndrome in dogs: clinical features and evidence-based treatment considerations. *Top. Comp. Anim. Med.*, 2011. 26. 135–142.
19. LEES, G. E. – BROWN, S. A. et al.: Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (small animal). *J. Vet. Intern. Med.*, 2005. 19. 377–385.
20. LEES, G. E.: Renal biopsy – When and why? *NAVC Clinician's Brief*, 2009. 10. 26–28.
21. LEES, G. E. – BAHR, A. et al: Performing renal biopsy. *NAVC Clinician's Brief*, 2010. 4. 69–72.
22. LEVINE, D. N. – ZHANG, D. et al.: The use of pooled vs serial urine samples to measure urine protein:creatinine ratios. *Vet. Clin. Pathol.*, 2010. 39. 53–56.
23. LITTMAN, M. P.: Protein-losing nephropathy in small animals. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.*, 2011. 41. 31–62.
24. LITTMAN, M. P. – DAMINET, S. et al.: Consensus recommendations for the diagnostic investigation of dogs with suspected glomerular disease. *J. Vet. Intern. Med.*, 2013. 27. S19–S26.
25. LITTMAN, M. P.: Emerging perspectives on hereditary glomerulopathies in canines. *Adv. Genomics Genet.*, 2015. 5. 179–188.
26. LYON, S. D. – SANDERSON, M. W. et al: Comparison of urine dipstick, sulfosalicylic acid, urine protein-to-creatinine ratio, and species-specific ELISA methods for detection of albumin in urine samples of cats and dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2010. 236. 874–879.
27. MAMONE, C. – MITCHELL, M. et al.: Assessment of a veterinary dipstick for determination of urine protein/creatinine ratio in canines. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 2014. 50. 11–14.
28. NABITY M. B. – BOGGESS, M. M. et al: Day-to-day variation of the urine protein: creatinine ratio in female dogs with stable glomerular proteinuria caused by X-linked hereditary nephropathy. *J. Vet. Intern. Med.*, 2007. 21. 425–430.
29. NABITY, M. B – LEES, G. E. et al: Urinary biomarkers of renal disease in dogs with X-linked hereditary nephropathy. *J. Vet. Intern. Med.*, 2012. 26. 282–293.
30. PETERSON, J. C. – ADLER, S. et al.: Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann. Intern. Med.*, 1995. 123. 754–762.
31. PÉTSCH M. – JAKAB CS. – BALKÁ GY. – VÖRÖS K. – MANCZUR F.: Glomerulonephritis következtében kialakult pulmonalis thromboembolia kutyában: Esetismertetés. *Magy. Állatorv. Lapja*, 2005. 7. 428–435.
32. POLZIN, D. J. – OSBORNES, C. A. et al.: Chronic kidney disease. In: Ettinger S. J. – Feldman, E. C. (eds): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed. Saunders (Elsevier). St. Louis, Missouri, 2005. 1756–1785.
33. ROSSI, G. – GIORI, L. et al.: Evaluation of factors that affect analytic variability of urine protein-to-creatinine ratio determination in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 2012. 73. 779–788.
34. ROTHROCK, K.: Nephrotic Syndrome Associate. *Veterinary Information Network*, 2016. online.
35. SANTUCCI, L. – CANDIANO G. et al.: Urinary proteome in a snapshot: normal urine and glomerulonephritis. *J. Nephrol.*, 2013. 26. 610–616.
36. SCHAEFER, H. L.: *Investigations on the quantitative and qualitative protein excretion in urine of dogs with Severe Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*. Inaugural Thesis to obtain the degree of Doctor of Veterinary Medicine at the Freie Universität Berlin. 2011.
37. SCHNEIDER, S. M. – CIANCIOLO, R. E. et al.: Prevalence of immune-complex glomerulonephritides in dogs biopsied for suspected glomerular disease: 501 cases (2007–2012). *J. Vet. Intern. Med.*, 2013. 27. Suppl. 1. S67–S75.
38. SEGEV, G. – COWGILL, L. D. et al.: Renal amyloidosis in dogs: A retrospective study of 91 cases with comparison of the disease between Shar-Pei and non-Shar-Pei dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 2012. 26. 259–268.
39. SYME, H. M. – MARKWELL, P. J. et al.: Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *J. Vet. Intern. Med.*, 2006. 20. 528–535.
40. VADEN, S. L.: Glomerular disease. *Top. Companion Anim. Med.*, 2011. 26. 128–134.
41. VAN DONGEN, A.: Diagnostic implications of proteinuria. *Vet. Focus*, 2013. 23. 3. 48.
42. VIBERTI, G. C. – HILL, R. D. et al.: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-independent diabetes mellitus. *Lancet*, 1982. 1430–1432.
43. VILHENA, H. C. – SANTOS R. R et al.: Urine protein-to-creatinine concentration ratio in samples collected by means of cystocentesis versus manual compression in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2015. 246. 862–867.
44. WEHNER, A. – HARTMANN, K. et al.: Associations between proteinuria, systemic hypertension and glomerular filtration rate in dogs with renal and non-renal diseases. *Vet. Rec.*, 2008. 162. 141–147.

Közlésre érk.: 2016. szept. 22.