

## Микрогематурия: дифференциально-диагностические возможности

*Кафедра урологии и нефрологии БелМАПО, Минская областная клиническая больница*

Клиническая интерпретация микрогематурии представляет большие сложности. В статье изложены современные взгляды на природу и особенности этого лабораторно-клинического синдрома, изложены цитологические критерии постановки клинического диагноза.

**Ключевые слова:** микрогематурия, макрогематурия, цитология

Гематурия – это наличие эритроцитов в моче. Макрогематурия определяется невооруженным глазом – моча имеет красный или ржавый цвет. Микрогематурия может быть обнаружена только при микроскопическом исследовании. В норме у человека с мочой может выделяться до 85000 эритроцитов в час, в результате чего в поле зрения при обычной микроскопии (окуляр 10Ч, объектив 40Ч) обнаруживается 1-2-3 эритроцита. В случае обнаружения более 3-4 эритроцитов в поле зрения при двукратном исследовании такие изменения трактуются как микрогематурия.

Состояние гематурии впервые было описано Pierre Rayer и Eugen Vilga в 1837 г. Подсчет эритроцитов мочи был впервые осуществлен А.Ф. Каковским в 1910 г. Вслед за А.Ф. Каковским, который определял количество эритроцитов в 8-часовой порции мочи, в 1925 г. Аддис описал методику количественной оценки гематурии за 12 часов. Однако до настоящего времени в литературе существуют значительные расхождения и противоречия в отношении диагностики патологически значимого уровня гематурии. Одним из объяснений этому может быть использование разных методов для сбора, хранения и анализа мочи.

По продолжительности гематурия может быть кратковременной (например, при прохождении по мочевой системе камня), иметь интермиттирующее течение (при IgA-нефропатии) или характеризоваться стойким упорным присутствием с различной степенью выраженности. Последнее наблюдается при наследственном нефрите, различных вариантах гломерулонефрита, некоторых видах дисплазий почек

Различают гематурию с болевым синдромом (при почечной колике, люмбалгически-гематурическом синдроме) и безболевою, которая характерна для различных видов нефропатий и опухолей.

Гематурия нередко сочетается с протеинурией, уратурией, оксалурией, с повышенной экскрецией с мочой кальция и мочевой кислоты. Наибольшие диагностические сложности возникают, как правило, при появлении изолированной гематурии-то есть в ситуации, при которой экстраренальные признаки заболевания и другие проявления патологического мочевого синдрома отсутствуют. Изолированная гематурия может встречаться как короткий эпизод при различных патологических состояниях с повышенной температурой, после физических упражнений или как токсическая реакция на лекарственные препараты.

Наиболее простым и распространенным за рубежом способом определения микрогематурии является использование тест-полосок. Ложно-отрицательная реакция может быть вызвана наличием аскорбиновой кислоты в моче, которая ингибирует пероксидазную реакцию, а так же иными причинами, которые приводят к снижению рН мочи (менее 5,1) или в случае присутствия в моче формальдегида. Тем не менее,

использование тест-полосок очень удобно для скринингового определения бессимптомной микрогематурии; при этом чувствительность данного метода колеблется от 91 до 100 %, при специфичности от 65 до 99 %.

Ложное покраснение мочи, «псевдогематурия», связано с наличием в моче пигментов. Наблюдается это при употреблении свеклы или ягод, продуктов питания, содержащих красители (родамин В), слабительных, анальгетиков или рифампицина. Проба с тест-полоской при этом будет отрицательной.

Гематурия подразделяется на инициальную, терминальную и тотальную. Инициальная гематурия характеризует наличие проблем в мочеиспускательном тракте. Терминальная – проблемы в области треугольника и шейки мочевого пузыря. Тотальная гематурия может быть макроскопической и микроскопической, а по источнику кровотечения-гломерулярной, тубулярной, внепочечной (диapedезной) и смешанной (рис. 1).

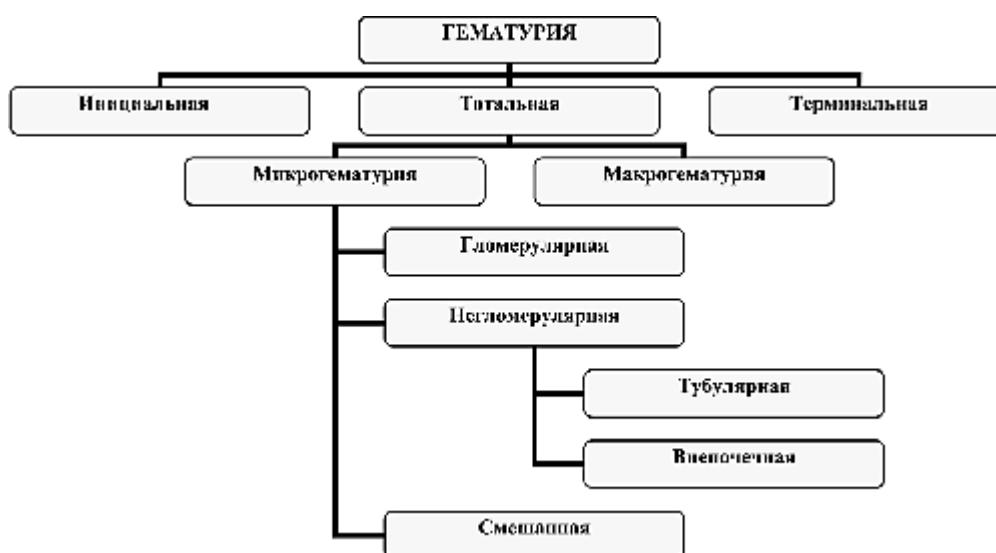


Рис. 1. Виды гематурии

По клиническим особенностям проявления гематурии можно с высокой степенью вероятности определять локализацию и причины патологического процесса в органах мочевой системы (табл.1).

Таблица 1

Виды гематурии в зависимости от источника и причин

Вид гематурии	Локализация	Возможные причины
Инициальная	Уретра	Стриктуры уретры, уретрит, стеноз наружного отверстия уретры, рак уретры
Тотальная	Мочевой пузырь, мочеточник, почка	Гидронефроз, кисты почек, камни почек и мочеточников, гломерулонефрит, физическая нагрузка, геморрагический цистит, травмы, опухоли почек, мочеточника и мочевого пузыря, камни мочевого пузыря, туберкулез, серповидно-клеточная анемия
Терминальная	Шейка мочевого пузыря, простата	Доброкачественная гиперплазия простаты, полип шейки мочевого пузыря, рак простаты

Макрогематурия обычно вызывает тревогу у пациентов, настороженность врачей, являясь первым и значимым признаком злокачественных опухолей мочевого пузыря (85%) и почек (40%). Выявление источника макрогематурии не представляет больших

трудностей и диагностический алгоритм в большинстве случаев конкретно определен, хотя взгляды на клиническую оценку макрогематурии в последнее время претерпели некоторые изменения.

Цистоскопия для данной категории пациентов по-прежнему остается “золотым стандартом” диагностики, хотя значимость ее у молодых пациентов (до 40 лет) невысока, так как риск возникновения рака мочевого пузыря в данной возрастной группе незначителен. Данный вид диагностики как у этой категории пациентов, так и лиц старше 60 лет, связан с дискомфортом, риском травмы задней уретры и развития кровотечений или воспалительных осложнений. В этой связи в настоящее время чаще используют более современные методы диагностики-например ультразвуковое сканирование или рентгеновскую или магнитно-резонансную компьютерную томографию.

Микрогематурия более сложна для интерпретации и до сих пор ее оценка представляет сложности, особенно, для врачей общего профиля. Являясь, чаще всего, «случайной» находкой при прохождении профилактических осмотров, при диагностике непочечных заболеваний, она, подчас, ставит в тупик даже опытных специалистов, в том числе урологов и нефрологов.

В настоящей статье мы попытались изложить современные взгляды на природу и особенности этого лабораторно-клинического синдрома, с которым может встретиться клиницист любого профиля.

Источником появления эритроцитов в моче может быть любой из отделов моче

Выходы системы, а причиной их появления могут быть различные состояния, условно разделенные нами на 3 категории (таб.2):

Таблица 2  
Причинные факторы микрогематурии

Высоко специфичные	Условно специфичные	Низко специфичные
I. Заболевания паренхимы почек (гломерулярные и булктендоциальные)	I. Неспецифическое воспаление мочевого пузыря.	I. Метаболические расстройства (сахарный диабет, подагра, оксалоз и др.)
II. Злокачественные опухоли органов мочевой системы.	II. Неспецифическое воспаление предстательной железы и семенных пузырьков.	II. Диспротеинемия (миеломная, амиллоидная, паратуберкулезная и др.)
III. Мочепочечная болезнь (во-времене любой локализ. (ки).	III. Неспецифическое воспаление органов мочевой системы.	III. Аномалии строения и положения почек.
IV. Обструктивная нефропатия (гидрокаликоз, гидронефроз, уретерогидронефроз).	IV. Васкулиты мелких артерий.	IV. Генетически детерминированные заболевания (болезнь тонких мембран, с-м Альпорта и др.).
	V. Заболевания соединительной ткани.	
	VI. Эссенциальная артериальная гипертензия	
	VII. Доброкачественная опухоль органов мочевой системы.	

По данным различных авторов микрогематурия встречается от 0,2% до 21,1% всего обследованного населения. Детальное обследование у 3,4%-56% данных пациентов показало наличие заболеваний, отнесенное нами к первым двум группам, что подчеркивает важность правильной оценки данного синдрома и раннее начало терапии.

Одной из главных задач, которую приходится решать специалисту в области почечной патологии, является топическая диагностика микрогематурии. Эритроцитурия при большинстве заболеваний нижних мочевых путей не

сопровождается протеинурией или наличием цилиндров в моче. Наличие протеинурии (более 0,3 г/л или 1г белка в моче в сутки), наряду с появлением в осадке эритроцитарных цилиндров, резко увеличивает подозрения в пользу гломерулярных, тубулярных или непочечных заболеваний.

Наиболее частыми причинами гломерулярной микрогематурии являются:

- 1 генетически тонкие базальные мембраны или их дефекты (с-м Альпорта);
- 2 острый постинфекционный;
- 3 мезангиопролиферативный гломерулонефрит (в т.ч. Ig-A-нефропатия);
- 4 фокальный сегментарный гломерулосклероз/гиалиноз;
- 5 васкулиты мелких артерий (б-нь Шенлейн-Геноха, с-м Гудпасчера и др.);
- 6 паранеопластические гломерулиты.

Нефропатии, протекающие с синдромом гематурии, составляют около 1/3 из всех заболеваний почек и мочевой системы и представляют наибольшие дифференциально-диагностические трудности. Это обусловлено как многообразием причин гематурии, так и фенотипическим и клиническим сходством ряда латентно протекающих заболеваний почек. Зачастую только биопсия и морфологическое исследование почечной ткани позволяет установить правильный диагноз

Дифференциальная диагностика между гломерулярной, тубулярной и внепочечной микрогематурией является важной практической задачей и для этих целей нами разработан исследовательский алгоритм, помогающий ориентироваться в интенсивности и диапазоне методов диагностики (рис.2).

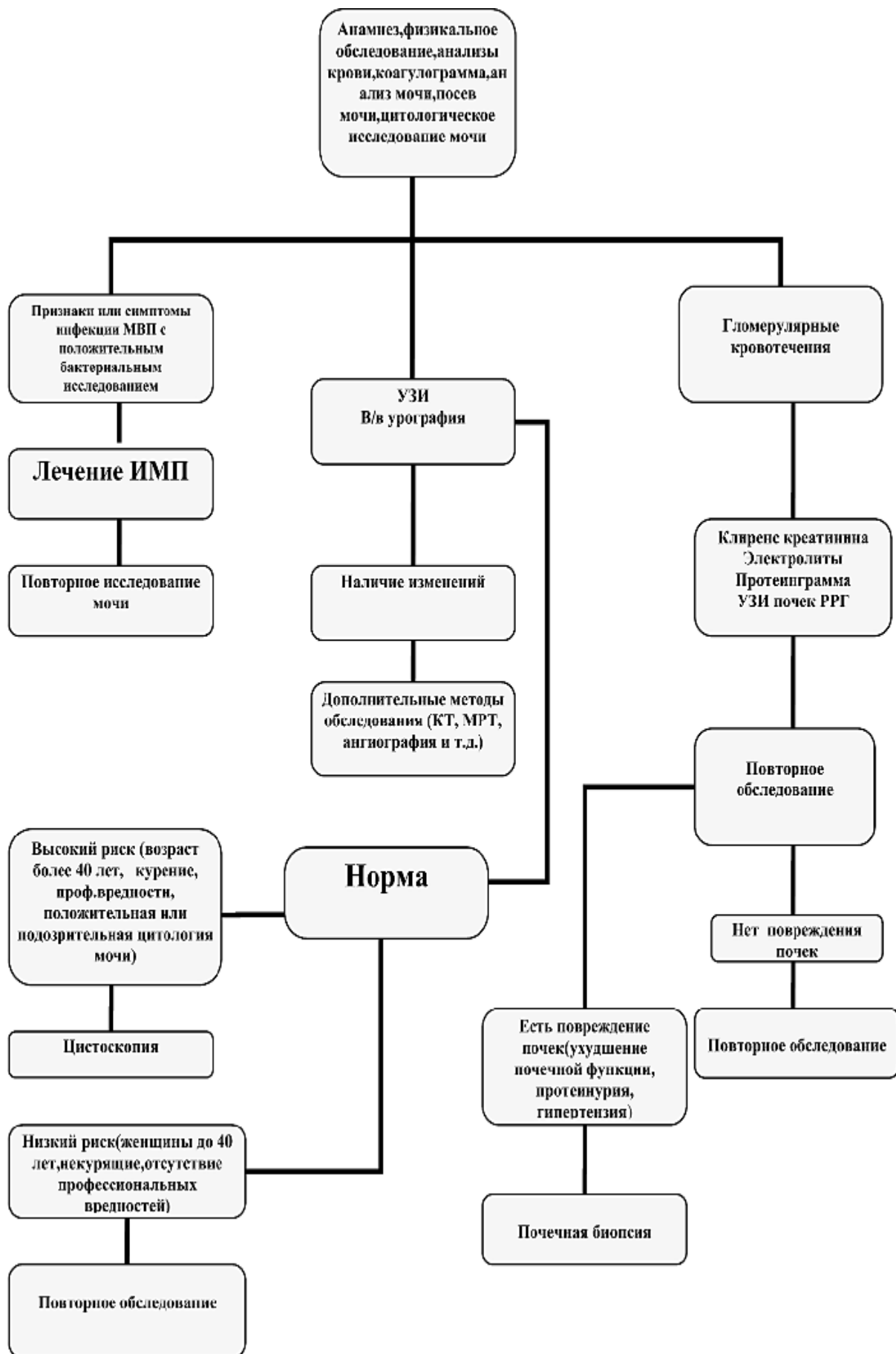


Рис. 2. Алгоритм обследования при микрогематурии.

К сожалению, даже использование методов, относящихся к высокотехнологичным и информативным, не всегда помогает получить достоверные данные относительно заболеваний, приводящих к изменениям в осадке мочи. С другой стороны, низкая доступность таких методов для большинства пациентов

вообще ставит под сомнение возможность ранней диагностики изменений со стороны органов мочевой системы и, следовательно, получение хороших результатов лечения многих заболеваний.

Именно эти причины и побуждают многих специалистов продолжить поиск простых, надежных, информативных и широко доступных методов диагностики, которые убедительно устанавливают уровень поражения нефрона почек или иных структур органов мочевой системы (или других) позволяя рассчитывать если не на излечение болезни, то, по крайней мере на быстрое достижение ремиссии и профилактику развития функциональных расстройств.

В данной работе мы использовали цитологический метод, позволяющий решать вышеуказанные задачи при дифференциальной диагностике микрогематурий. Ниже приводится методология цитологического метода оценки микрогематурии при различных состояниях в практической медицине.

Возможности цитологического исследования мочи при дифференциальной диагностике микрогематурии.

Перед приготовлением цитологических мазков необходимо произвести ориентировочное исследование осадка мочи для определения количества форменных элементов. При значительном количестве достаточно однократного центрифугирования в течение 10 минут при 1500 оборотов в минуту. Если количество форменных элементов невелико, можно применить метод накопления: в центрифужной пробирке 3-хкратно центрифугируется моча и после удаления надосадочной жидкости к полученному осадку доливается новая порция мочи и повторно центрифугируется.

Для приготовления мазков используются обезжиренные стёкла. Осадок размещается и готовится тонкий мазок. После высыхания препарата для получения более насыщенного мазка можно повторно нанести осадок поверх первого слоя. Препарат высушивается, фиксируется по Май-Грюнвальду и окрашивается по Романовскому или Папаниколау.

Микроскопия проводится с использованием окуляра 10Ч объектива 40Ч, а более детальное исследование проводится с использованием иммерсионного объектива 100Ч (рис.3).

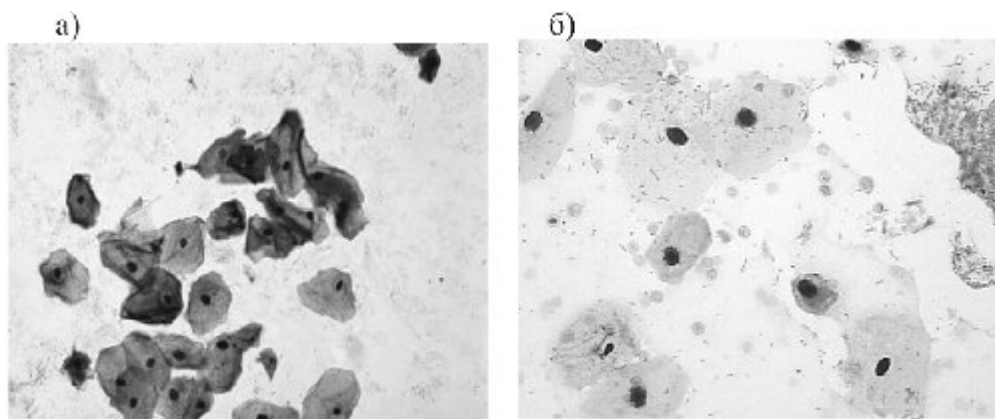


Рис. 3. Цитологическая картина осадка мочи  
а) по Папаниколау, б) по Романовскому

Морфологические отличия гломерулярных и негломерулярных эритроцитов.

При микроскопии в световом микроскопе при большом увеличении эритроциты в мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе представляют собой безъядерные клетки бледно-розового цвета размерами менее лейкоцитов и эпителиальных клеток.

Кардинальным отличием гломерулярных эритроцитов является наличие “псевдоподий” наружной клеточной мембраны и характерное просветление в центре клетки. Эти изменения образуются в результате прохождения эритроцита по проксимальному и дистальному извитым канальцам через, так называемую, систему осмотического концентрирования мочи. Негломерулярные эритроциты также претерпевают изменения наружной мембраны, но, в отличие от гломерулярных, просветления у них просматривается по периферии клетки, а внешний вид эритроцита имеет характерную “звёздчатость.”(рис 4).

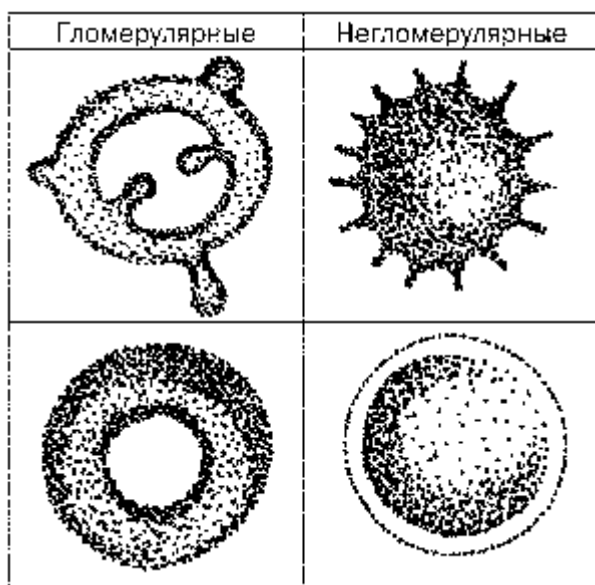


Рис. 4. Морфологические признаки гломерулярных и негломерулярных эритроцитов в цитологических мазках.

Несмотря на многочисленные исследования морфологии эритроцитов мочи, вопрос о механизмах их дисморфии до настоящего времени остается спорным. Ряд исследователей объясняют деформацию эритроцитов прохождением через анатомические поры гломерулярной базальной мембраны. В то же время, другие авторы склонны трактовать дисморфию эритроцитов их пребыванием в гипотоничной среде тубулярного отдела нефрона.

При прохождении через базальную мембрану эритроциты деформируются в зависимости от интрагломерулярного давления капилляров, размеров пор и толщины базальной мембраны. Во время пассажа по нефрону эритроциты подвергаются изменениям под влиянием кислой среды (рН) и осмотического давления, а также под воздействием тубулярных ферментов. Эти данные позволили предложить следующее объяснение дисморфизма: при прохождении по нефрону часть эритроцитов разрушается в гипотоничной среде дистального канальца, их цитоплазма освобождается, и выделяемые при этом вещества могут воздействовать на другие

эритроциты, ранее подвергшиеся осмотическим и ферментным воздействиям, в результате чего развиваются изменения мембран и дисморфизм эритроцитов.

Литературные данные относительно влияния различных факторов на морфологию эритроцитов мочи достаточно противоречивы. Ряд исследователей выявил существенное влияние осмоляльности на дисморфизм эритроцитов мочи. Повышение концентрации Na в экспериментальной жидкости свыше 200 ммоль/л приводило к разрушению неизмененных, хорошо гемоглобинизированных эритроцитов. При концентрации Na менее 75 ммоль/л происходил гемолиз с появлением макроцитарных гипохромных клеток. При концентрации Na более 75 ммоль/л, что может быть при применении петлевых диуретиков или при интерстициальном нефрите, большинство клеток даже с первоначальным механическим повреждением, могут возвращать свою исходную форму, становясь дегемоглобинизированными, таким образом, маскируя свой истинный источник. При перемещении эритроцитов в концентрированную мочу (осмоляльностью более 500 мОсм/кг) эритроциты разрушались без потери гемоглобина, а при возвращении их в мочу с более низкой осмоляльностью (менее 300 мОсм/кг) наиболее уцелевшие клетки возвращались к исходным размерам. При этом плотность клеток уменьшалась, клеточных фрагментов было значительно больше, что подтверждало лизис деформированных клеток.

Таким образом, в настоящее время предполагается следующий механизм образования дисморфичных эритроцитов в моче: 1) начальное повреждение поверхности эритроцитов при прохождении через гломерулярную базальную мембрану; 2) последующая деформация уже поврежденных (измененных) эритроцитов при прохождении через чужеродную гипотоничную среду дистального канальца с возникновением гипохромии эритроцитов.



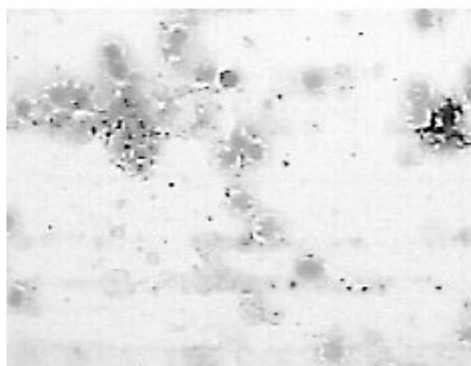
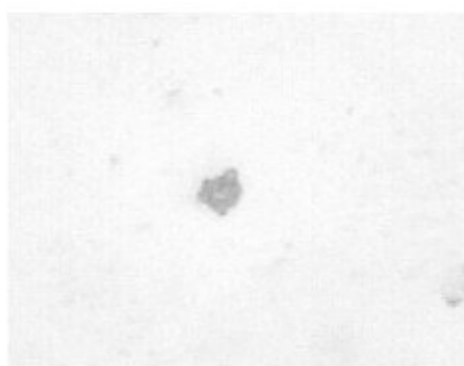
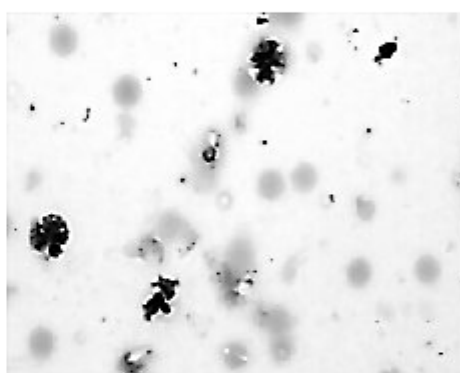
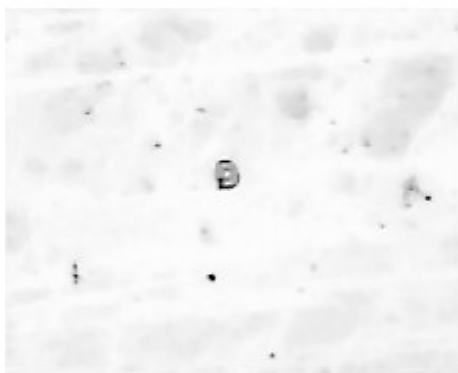
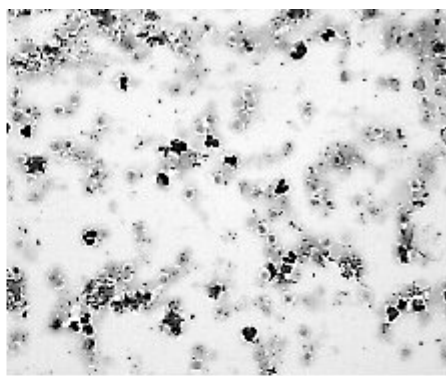
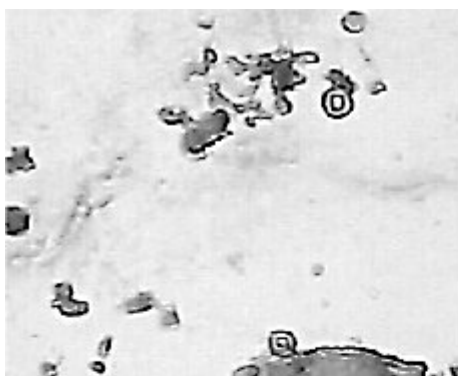


Рис. 5. Гломерулярные эритроциты (окраска по Романовскому)

Рис 6 Негломерулярные эритроциты (окраска по Романовскому)

С целью выявления чувствительности и специфичности метода цитологии мочи в дифференциальной диагностике морфологии эритроцитов нами было проведено сравнительное исследование. Первую группу составили 16 нефрологических больных, которым с целью постановки диагноза была выполнена пункционная биопсия почки. Вторую группу составили урологические пациенты. Всем больным было выполнено цитологическое исследование мочи методом накопления и окраской препаратов по Романовскому-Гимзе (таблица 1).

Таблица 1.

Результаты цитологического исследования мочи при нефрологических и урологических заболеваниях

№	Диагноз / Результат морфологического исследования	Морфология эритроцитов (цитология)	Совпадение результатов
1	Хронический мезангиопролиферативный гломерулонефрит	гломерулярные	+
2	Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит	гломерулярные	+
3	Пиелонефрит	гломерулярные	-
4	Пиелонефрит	гломерулярные	-
5	Мембранозный гломерулонефрит	гломерулярные	+
6	Фибропластический гломерулонефрит (стадия мембранозной нефропатии)	гломерулярные	+
7	Мезангиопролиферативный гломерулонефрит	гломерулярные	+
8	Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит	гломерулярные	+
9	Мезангиопролиферативный гломерулонефрит	гломерулярные	+
10	Мембранозная нефропатия	гломерулярные	+
11	Фокально-сегментарный нефросклероз. Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит	гломерулярные	+
12	Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит	гломерулярные	+
13	Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит	гломерулярные	+
14	Подострый экстракапиллярный (быстро прогрессирующий диффузный) гломерулонефрит	гломерулярные	+
15	Хронический тубуло-интерстициальный нефрит в сочетании с фокально-сегментарным гломерулонефритом.	гломерулярные	+
16	Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит	гломерулярные	+
17	Рак почки (почечно-клеточный рак)	негломерулярные	+
18	Рак почки (почечно-клеточный рак)	негломерулярные	+
19	Рак почки (почечно-клеточный рак)	негломерулярные	+
20	Мочекаменная болезнь	негломерулярные	+
21	Нефроптоз	гломерулярные	
22	Нефроптоз	негломерулярные	+
23	Рак простаты (Аденокарцинома)	негломерулярные	+
24	Доброкачественная гиперплазия простаты	негломерулярные	+
25	Доброкачественная гиперплазия простаты	негломерулярные	+
26	Доброкачественная гиперплазия простаты	негломерулярные	+
27	Рак мочевого пузыря (переходно-клеточная карцинома)	негломерулярные	+
28	Рак мочевого пузыря (переходно-клеточная карцинома)	негломерулярные	+
29	Рак мочевого пузыря (переходно-клеточная карцинома)	негломерулярные	+

При анализе полученных данных получена 100% чувствительность и 87,5% специфичность метода цитологии мочи в определении морфологии эритроцитов при нефрологических заболеваниях. При урологической патологии отмечена 100% чувствительность метода, рассчитать специфичность для данной категории пациентов не представляется возможным из-за отсутствия гистологического подтверждения всех диагнозов.

Мы считаем, что данная методика существенно помогает при дифференциальной диагностике минимального мочевого синдрома, с которым чаще всего приходится иметь дело в практике работы врача уролога и нефролога, а также и семейного или участкового врача.

В результате проведенных нами исследований доказана возможность проведения цитологического исследования эритроцитов при гематурии в рутинной клинической

практике. На представленных фотографиях чётко прослеживается различие морфологии эритроцитов при гломерулярной и негломерулярной патологии. Чувствительность и специфичность данного метода требуют дополнительного определения и будут представлены в дальнейшем после соответствующего изучения и анализа.

Большая частота микрогематурии, многообразие причин, способствующих ее возникновению, преимущественно латентное течение ряда нефропатий с микрогематурией, делают весьма актуальным дальнейшее изучение особенностей морфологии эритроцитов для проведения дифференциальной диагностики гематурии.

Основная задача при гематурии-это определение источника кровотечения, что способствует более ранней диагностике заболевания и назначению своевременной рациональной терапии.

#### **Литература:**

1. Л.С. Приходина, О. А. Малашина. Современные представления о гематурии у детей. Нефрология и диализ Т.2.-2000г.-№3
2. Чиж А.С., Пилотович В.С., Колб В.Г. Методы исследования в нефрологии и урологии. Минск, 1992.-
3. Пилотович В.С. Актуальные вопросы современной нефрологии. Уч. пос.- БелМАПО, 2001.-
4. Чиж А.С., Чиж К.А. Почки. Болезни, профилактика и лечение. Справочное пособие-Мн.: Бел. наука, 2000
5. Чиж А.С., Пристром М.С., Петров С.А., Чиж С.А. Лечение острого и хронического гломерулонефрита. Уч.пос. БелМАПО, 2002.-.
6. Шулутко Б.И. Вторичные нефропатии: клинико-морфологическое исследование. М.: Медицина, 1987.-.
7. Шулутко Б.И. Болезни печени и почек. СПб., 1993.-.
8. Шулутко Б.И. Патология почек.-Л., Медицина; 1983; 296 с.
9. Pillingsworth T.J., Haver V.M., Abrass C.K., Delaney C.J. (1987). Differentiation of renal from non-renal hematuria by microscopic examination of erythrocytes in urine. Clin. chem. 1995; 33:1791.
10. Schichiri M., Nishio Y., Oowada A., Tomita K., Shiigai T. (1986). Use of autoanalyser to examine urinary-red-cell morphology in the diagnosis of glomerular hematuria. Lancet 11:781-782.
11. Schramek P., Schuster F.X., Georgopoulos M., Porpaczy P., Maier M. Value of urinary erythrocyte morphology in assessment of symptomless microhaematuria. Lancet 1989; ii: 1316-1319
12. Trung L., Hiroyoshi W., Hiroshi M. et al Mechanism of hematuria in glomerular disease. Nephron 1983; 35:68-72.
13. Wandel E., Marx M., Mayet W., Weber M., Kohler H. Acanthocytes in glomerular hematuria-a typical urinary erythrocytes deformity. (abstract). Kidney Int. 1988; 34: 578.