

Современные представления о гематурии у детей

Л.С. Приходина, О.А. Малашина
МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ России

Modern view on haematuria

L.S. Prikhodina O.A. Malashina

Ключевые слова: гематурия, нефропатии, дисморфизм эритроцитов мочи, акантоциты

Гематурия является одним из наиболее частых проявлений патологического мочевого синдрома. По данным популяционного скрининга, у детей ее частота составляет 1–4% случаев [1, 8, 71], а с возрастом увеличивается, достигая 12–18% [20].

Спектр заболеваний, проявляющихся гематурей, различен у детей и взрослых. У детей гематурией проявляются преимущественно заболевания почек, тогда как гематурия вследствие урологической патологии встречается лишь в 2% случаев. У взрослых, особенно у лиц старше 50 лет, основной причиной гематурии являются урологические заболевания, включая камни и опухоли мочевого тракта [20].

Состояние гематурии впервые было описано Pierre Rayer и Eugenien Vilga в 1837 г. [72]. 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 (табл. 1). Одним из объяснений этому может быть использование разных методов для сбора, хранения и анализа мочи. Большинство авторов понимают под гематурией (патологической эритроцитурией) состояние, когда при микроскопии осадка мочи обнаруживается более 3–5 эритроцитов в поле зрения; либо если экскретируется в 1 мл мочи более 10^3 эритроцитов и за сутки – более 10^6 эритроцитов [4, 45, 49, 50].

В зависимости от выраженности различают макро- и микрогематурию. При макрогематурии экскреция эритроцитов превышает 100 млн в сутки, и моча приобретает цвет «мясных помоев» [2]. Макрогематурия характерна для остро го постстрептококкового гломерулонефрита (ГН), IgA-нефропатии, ряда урологических заболеваний. Микрогематурия характеризуется отсутствием изменения цвета мочи и обнаружением эритроцитов лишь при микроскопии осадка (до 100 эритроцитов в поле зрения). При этом микрогематурия может быть значительной – более 50 эритроцитов в поле зрения, умеренной – 20–50 и незначительной – до 10–15 эритроцитов в поле зрения [7].

По продолжительности гематурия может быть кратковременной (например, при прохождении по мочево-

Таблица 1
Критерии диагностики гематурии у детей и взрослых

Степень гематурии	Автор
≥1 эр в п/зр	Лопаткин Н.А., 1986
≥2 эр в п/зр	Ота-Сибу Н., 1997
≥3 эр в п/зр	Маковецкая Г.А., 1987; Игнатова М.С., 1989; Наумова В.И., 1990
≥3–5 эр в п/зр	Вельгинцев Ю.Б., 1996
≥5 эр в п/зр	Dodge W.F., 1976; Манна А.Л., 1998
≥5 эр/мл	Meadow S.R., 1994; Lettgen B., 1994, 1995
≥6 эр/мм ³	Hizano S., 1989
≥10 эр/мм ³	Foregar J.O., 1984
≥6 эр/0,9 мм ³	Vehavcari V.M., 1979
Степень гематурии у взрослых	
≥1 эр в п/зр	Mohr D.N., 1986; Thompson J.M., 1987; Тареева И.Б., 1995
≥2 эр в п/зр	Flood P., 1984
≥1000 эр/мл	Guyon A.Z., 1984
≥2000 эр/мл	Birch D.F., 1979
≥3000 эр/мл	Favet R.G., 1982
≥8000 эр/мл	Birch D.F., 1983; Ihle B.U., 1987
≥10 эр/мм ³	Kemperchou S., 1993

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 (ГН), некоторых видах дисплазий почек [7].

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

Гематурия нередко сочетается с протеинурией, уратурией, оксалурией, с повышенной экскрецией с мочой кальция (свыше 280 мкмоль Са/ммоль креатинина) и мочевой кислоты. Примерно у 30% детей с гематурией, обусловленной метаболическими нарушениями, в дальнейшем выявляется нефролитиаз [53].

Наибольшие диагностические сложности возникают, как правило, при появлении изолированной

гематурии – то есть в ситуации, при которой экстра-ренальные признаки заболевания и другие проявления патологического мочевого синдрома отсутствуют. Изолированная гематурия может встречаться как короткий эпизод при фебрильных состояниях, после физических упражнений или как токсическая реакция на лекарственные препараты.

Классификация заболеваний, протекающих с гематурией

Проблема гематурии у детей является одной из наиболее обсуждаемых. Ее причины многообразны (табл. 2), и различные исследователи подходят к ее выявлению с различных позиций.

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.

Представления о патогенезе гематурии

До настоящего времени вопрос о происхождении гематурии, а именно – о механизмах попадания эритроцитов в нефрон, остается дискуссионным. В последние годы, благодаря интенсивным исследованиям, были сформулированы различные концепции патогенеза гематурии.

В конце 70-х годов ультраструктурные исследования почечной ткани выявили пассаж эритроцитов через поры гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), подтвердив таким образом гломерулярный генез гематурии при нефритах [52]. Однако при последующих исследованиях четкой взаимосвязи между степенью выраженности патологических изменений в клубочках и степенью гематурии установить не удалось. По мнению отдельных авторов, основным местом выхода эритроцитов являются перитубулярные капилляры.

Таблица 2

Основные причины гематурии [8, 20, 36]

<p>I. ПОЧЕЧНЫЕ ПРИЧИНЫ (паренхиматозный источник)</p> <p>1. Гломерулярные поражения</p> <p>1.1. Проллиферативные</p> <ul style="list-style-type: none"> Постстрептококковый ГН Мезангиопролиферативный ГН Мембранопролиферативный ГН IgA-нефропатия Нефрит при болезни Шенлейн–Геноха Быстропрогрессирующий ГН ГН при системной красной волчанке Синдром Гудпасчера Идиопатическая смешанная криоглобулинемия <p>1.2. Непролиферативные</p> <ul style="list-style-type: none"> Наследственный нефрит Нефротический синдром с минимальными изменениями Фокальный и сегментарный гломерулосклероз Мембранозный ГН Нефросклероз (диабетический, гипертонический) Доброкачественная семейная гематурия Болезнь тонких базальных мембран Нефропатия при серповидно-клеточной анемии <p>2. Негломерулярные поражения</p> <p>2.1. Врожденные</p> <ul style="list-style-type: none"> Поликистозная болезнь почек: аутосомно-доминантная и рецессивная Губчатая почка Простые кисты <p>2.2. Тубуло-интерстициальные нефропатии</p> <ul style="list-style-type: none"> Дисметаболическая нефропатия с оксалатной и/или уратной кристаллурией Интерстициальный нефрит Пиелонефрит Острый канальцевый некроз <p>2.3. Опухоли</p> <ul style="list-style-type: none"> Опухоль Вильмса 	<ul style="list-style-type: none"> Ангиомиолипома (туберозный склероз) Почечно-клеточная карцинома <p>II. ВНЕПОЧЕЧНЫЕ ПРИЧИНЫ (заболевания мочевого тракта)</p> <ul style="list-style-type: none"> Воспаление мочевых путей (уретрит, цистит и др.) Специфическая инфекция (туберкулез) Шистосомоз Травма, операция, инородное тело, обструкция Камни Уретральный дивертикул, пролапс Уретероцеле Кисты Опухоли (переходно-клеточная карцинома) <p>III. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕЧНЫХ СОСУДОВ</p> <ul style="list-style-type: none"> Пороки развития артерий, вен Тромбоз или эмболия вен, артерий Аневризма, гемангиома Артериовенозная фистула Синдром nutcracker <p>IV. СИСТЕМНЫЕ НАРУШЕНИЯ КОАГУЛЯЦИИ</p> <ul style="list-style-type: none"> Коагулопатии Тромбоцитопатии <p>V. ПРОЧИЕ</p> <ul style="list-style-type: none"> Гиперкальциурия Физическая нагрузка Использование антикоагулянтов Синдром Нейл–Пателла Люмбалгически-гематурический синдром Юношеский ревматоидный артрит Последствия почечной биопсии Эндометриоз Гипертрофия или аденокарцинома предстательной железы Болезнь Фабри
--	--

Таким образом, предполагается капиллярно-канальцевый механизм гематурии [9]. В качестве доказательств последнего приводятся непосредственная близость расположения канальцев и капилляров, а также выявление ранних изменений капилляров при нефритах.

Обсуждается роль в патогенезе гематурии заряда эритроцитов периферической крови. По данным J.M. Boulton-Jones [18], снижение нормального отрицательного заряда эритроцитов отражает потерю отрицательного заряда гломерулярной базальной мембраны (ГБМ). У 90% больных с различными гематурическими нефритами (IgA-нефropатия, нефрит при болезни Шенлейн–Геноха и др.) выявлено снижение заряда эритроцитов периферической крови, по-видимому, преренальное [6]. У здоровых доноров и у больных с нефритом без гематурии заряд эритроцитов был достоверно выше.

Известно, что эритроциты крови повреждаются различными метаболитами и иммунными комплексами, тропными к эритроцитарной мембране [23]. К потенциально нефритогенным факторам, взаимодействующим с эритроцитами крови, относят лекарственные антигены, органические растворители, соли тяжелых металлов, алкоголь и ацетальдегид [12]. На форму эритроцитов также влияют внутренние факторы, а именно – взаимосвязь между мембраной эритроцита и состоянием гемоглобина, который может быть деоксигенированным, полимеризованным, денатурированным [5]. Присутствие на поверхности эритроцита даже небольшого количества антител может нарушить их нормальные физиологические функции в организме и изменить электростатический заряд клетки.

Учитывая большую частоту гематурии при различных заболеваниях органов мочевой системы, а также не до конца выявленные ее патогенетические механизмы, чрезвычайно важным является изучение диагностических подходов к нефропатиям, протекающим с гематурией.

Методы определения характера гематурии

В 1979 г. D.F. Birch и K.F. Fairley [14] впервые предложили использовать морфологические особенности эритроцитов мочи в качестве предварительного теста для определения источника гематурии. Было установлено, что эритроциты, проходящие через гломерулы, выглядят измененными (дисморфичными) и дегемоглобинизированными, в отличие от эритроцитов из нижнего отдела мочевого тракта, не изменяющих свои размеры и форму и содержащих достаточное количество гемоглобина (рис. 1 и 2).

Несмотря на многочисленные исследования морфологии эритроцитов мочи, вопрос о механизмах их

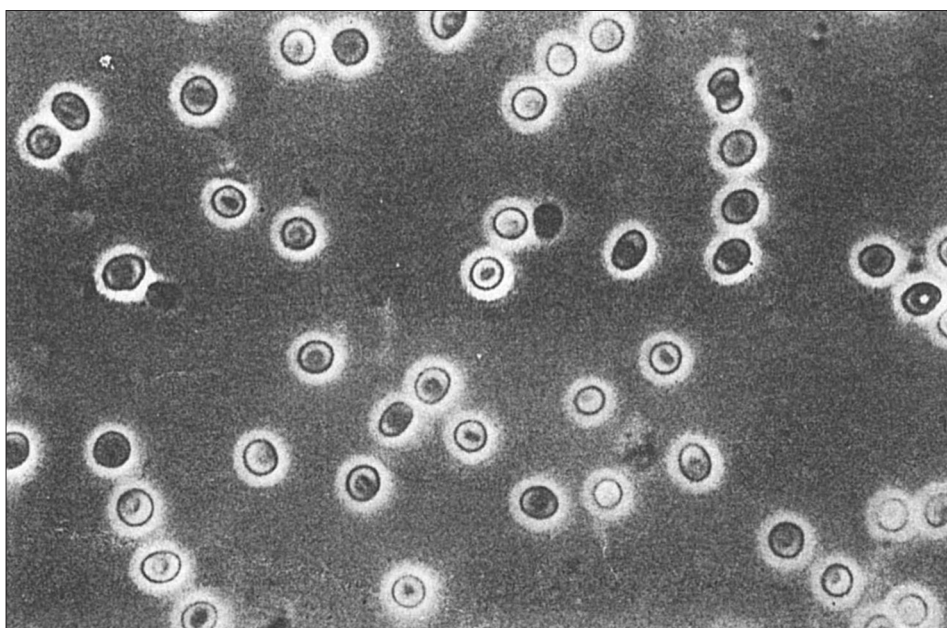


Рис. 1. Неизмененные эритроциты мочи у больного с циститом

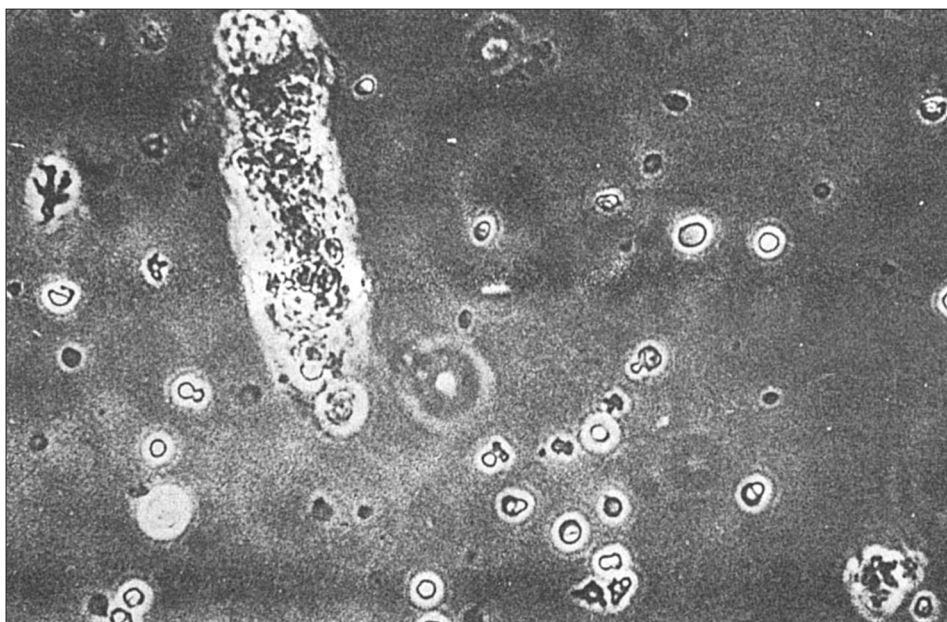


Рис. 2. Дисморфичные эритроциты мочи и эритроцитарные цилиндры у пациента с IgA-нефropатией

дисморфии до настоящего времени остается дискуссионным. Ряд исследователей объясняют деформацию эритроцитов прохождением через анатомические поры ГБМ [47, 52, 66]. В то же время, другие авторы [21] склонны трактовать дисморфию эритроцитов их пребыванием в гипотоничной среде тубулярного отдела нефрона. При прохождении через ГБМ эритроциты деформируются в зависимости от интрагломерулярного давления капилляров, размеров пор и толщины ГБМ [30, 68]. Во время пассажа по нефрону эритроциты подвергаются изменениям под влиянием кислой среды (рН) и осмотического давления, а также под воздействием тубулярных ферментов. Рядом авторов была выдвинута гипотеза о возможной ответственности этих воздействий за повреждения эритроцитов [27, 28, 19]. Однако экспериментальные исследования *in vitro* показали, что эритроциты не изменяются в условиях, подобных существующим в почечных канальцах до тех пор, пока не происходил их внутриканальцевый гемолиз. С другой стороны, выяснилось, что гемолитические стимулы могли индуцировать дисморфизм только, если эритроциты предварительно выдерживали в осмотической и ферментной среде, сходной с таковой в нефроне [63]. Это означает, что пассаж по нефрону – необходимое условие, хотя и недостаточное, для возникновения дисморфизма эритроцитов мочи.

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 [63].

Литературные данные относительно влияния различных факторов на морфологию эритроцитов мочи достаточно противоречивы. Рядом исследователей было показано, что морфология эритроцитов мочи не зависит ни от рН мочи в диапазоне от 4 до 10 [44, 59, 61], ни от удельного веса мочи [61], ни от протеинурии в пределах 2–9 г/л [44], ни от осмоляльности мочи [61]. Однако другие исследователи [21, 60, 39] выявили 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 ГБМ; 2) последующая деформация уже поврежденных (измененных) эритроцитов при прохождении через чужеродную гипотоничную среду дистального канальца с возникновением гипохромии эритроцитов.

Следует отметить, что последующие исследования не выявили взаимосвязи между морфологией эритроцитов мочи и заболеваниями почек с повреждением гломерул или канальцев. Это обусловлено как невозможностью четко разделить гематурию гломерулярную от негломерулярной [57, 58], так и использование различных критериев дисморфизма эритроцитов разными авторами. Большая часть исследователей принимала в качестве диагностического критерия гломерулярной гематурии 80% дисморфичных эритроцитов [15, 25, 29], другие ограничивались 75% [57], 40% [61], 30% [46, 67], даже менее – от 10 до 20% [17, 42, 51, 55, 66].

Ряд исследователей отметил недостоверность такого диагностического критерия, как дисморфизм эритроцитов при некоторых заболеваниях почек. Так, неизмененные эритроциты были выявлены у больных гломерулонефритом с выраженной гематурией при почечной недостаточности [33] или в условиях форсированного диуреза [64]. В то же время, дисморфичные эритроциты в количестве более 75% отмечались при интерстициальных заболеваниях почек [57] и при камнях мочевого тракта [30, 61, 66]. Кроме того, смешанная морфология эритроцитов мочи была обнаружена при IgA-нефропатии [27], которая является наиболее частой причиной гломерулярной гематурии. Более того, был выявлен ряд заболеваний почек и мочевого тракта, при которых морфология эритроцитов мочи не соответствует уровню повреждения [66]. Среди таких заболеваний могут быть выделены гломерулярные и негломерулярные. К гломерулярным заболеваниям, при которых в моче обнаруживаются неизмененные эритроциты, относятся: постстрептококковый ГН, мембранопрлиферативный ГН, мембранозная нефропатия, гемолитико-уремический синдром и ГН с полунуниями. Среди негломерулярных заболеваний, при которых выявляются дисморфичные эритроциты, следует отметить почечно-каменную болезнь, пиелонефрит и рефлюкс-нефропатию.

Исследования С. Pollock [57] показали, что дисморфизм эритроцитов мочи является неспецифическим индикатором почечной патологии, а не показателем только гломерулярного повреждения, как это считалось ранее. Присутствие дисморфичных эритроцитов рассматривается как достоверный маркер почечного повреждения (не только гломерулярного). В частности измененные эритроциты наблюдались и при интерстициальном нефрите [3, 11, 48, 58].

Рядом авторов проведены исследования, направленные на определение различных форм эритроцитов и систематизацию их с целью выявления специфического для гломерулярного поражения морфологического маркера. В 1991 г. Н. Kohler [44] подробно описал различные виды дисморфичных эритроцитов с исполь-

зованием ранее признанной гематологами классификации морфологии эритроцитов периферической крови (рис. 3). В соответствии с последней выделяются: дискоциты, то есть эритроциты округлой формы с двояковогнутыми поверхностями; эхиноциты (I–IV) – эритроциты с короткими зубцами, расположенными через равные промежутки на неизменной поверхности. Этот тип изменений включает формы от разрушенного дискоцита (эхиноцит I) до разрушенного сфероцита (эхиноцит IV) с окончательной потерей спикул; анулоциты, то есть плоские эритроциты с плотной мембраной; Ghost-«тени» – эритроциты с плоской мембраной, лишённые гемоглобина; шизоциты – расщепленные эритроциты в форме полудиска с 2–3 заостренными краями (могут быть представлены мелкими неровными фрагментами); стоматоциты – эритроциты шарообразной формы с единственной вогнутой поверхностью; кодоциты – эритроциты в форме колокола; книзоциты – эритроциты с 3 вогнутыми поверхностями; акантоциты – эритроциты кольцевидной формы с одним или более пузырьковыми выпячиваниями различной формы и размеров.

По данным многих авторов, определение акантоцитов в моче в качестве критерия гломерулярной гематурии значительно точнее, чем выявление традиционных дисморфичных эритроцитов [43, 44]. При содержании акантоцитов более 5% от всех эритроцитов мочи гломерулярная гематурия может быть диагностирована с чувствительностью 52–99% и специфичностью 98–100%. Акантоциты, в отличие от других форм эритроцитов, не образуются в экспериментальных условиях *in vitro* при изменении pH и осмоляльности мочи, повышении концентрации белка и диуреза, а также через 24 часа хранения мочевых осадков. Акантоциты не выявляются при «физиологической» гематурии здоровых людей, для которой характерны другие формы эритроцитов (эхиноциты, анулоциты).

Наряду с определением морфологических особенностей эритроцитов мочи, в последние годы разработаны и другие методы оценки характера гематурии, направленные на дифференциацию гломерулярной и негломерулярной гематурии.

В 1986 г. М.С. Shichiri [62] описал новый метод, позволяющий ответить на этот вопрос определением среднего объема эритроцитов мочи с использованием автоматического счетчика клеток (Coulter). При гломерулярной гематурии средний объем эритроцитов мочи равен 50 fl или менее, при урологических (негломерулярных) заболеваниях он составляет 90–100 fl [69]. В последующих работах было отмечено, что применение автоматического счетчика клеток для определения среднего объема эритроцитов мочи повышает диагностическую точность оценки характера гематурии [73].

По мнению ряда авторов [26, 38, 62], определение объема эритроцитов мочи является более достоверным индикатором источника гематурии, чем исследование морфологии эритроцитов мочи фазово-контрастной

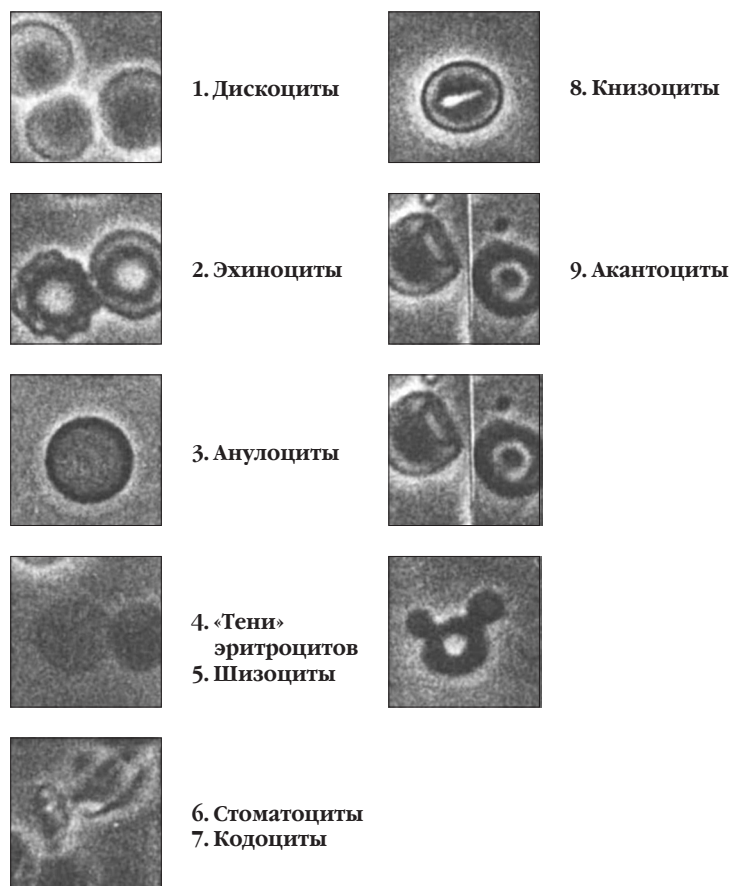


Рис. 3. Морфологические формы эритроцитов мочи

микроскопией (ФКМ). Однако при незначительной гематурии была выявлена низкая чувствительность автоматического счетчика клеток [24], и у 42% больных с негломерулярной гематурией отмечено расхождение с клиническим диагнозом, что может быть связано с присутствием клеточных осколков, фрагментированных клеток и неклеточных фрагментов в моче (кристаллов, микроорганизмов и др.), средний объем которых составляет менее 50 fl, что могло расцениваться как гломерулярные эритроциты [37, 69].

По мнению В.Г. Fogazzi и С. Ponticelli [36], исследование осадка мочи с помощью ФКМ – наиболее приемлемый метод оценки характера гематурии, так как он позволяет всесторонне анализировать не только морфологию эритроцитов, но и другие элементы мочевого осадка. Так, гломерулярный источник гематурии очевиден при обнаружении эритроцитурии и цилиндрурии, хотя цилиндры при гломерулярной гематурии необязательны и присутствуют только у 1/4 больных [44]. Совсем недавно были описаны эритрофагоциты – еще один элемент, указывающий на паренхиматозную гематурию [16]. Это тубулярные клетки, цитоплазма которых содержит фагоцитированные во время их прохождения по нефрону эритроциты. Обнаружение клеток из глубоких слоев уротелия указывало на происхождение эритроцитов из мочевыделительного тракта [32, 35]. Микроскопические сгустки, которые образуются при склеивании эритроцитов, могут быть еще одним элементом, заставляющим думать о гематурии из нижнего отдела мочевого тракта [54]. Однако чув-

ствительность и специфичность такого критерия, как выявление эритрофагоцитов, глубоко промежуточных клеток и микроскопических ступок, не известны до настоящего времени.

Морфологические отличия дисморфичных от неизмененных эритроцитов, выявленные при ФКМ, подтвердились впоследствии при световой [40] и электронной микроскопии осадка мочи [13, 28]. Однако следует еще раз подчеркнуть, что дифференцирование гломерулярной от негломерулярной гематурии, как правило, не решает проблему диагноза. Окончательный диагноз устанавливается на основании комплексного обследования пациента, нередко требуя проведения морфологического исследования биоптата почечной ткани.

Вопрос о почечной биопсии при изолированной гематурии нефрологами решается неоднозначно. По мнению большинства исследователей, повторные эпизоды макрогематурии у пациента с микрогематурией и протеинурией более 1 г/сут, а тем более при наличии артериальной гипертензии и/или снижения почечных функций являются показанием к проведению пункционной биопсии почек [4, 41, 61].

В заключение следует сказать, что большая частота гематурии, многообразие причин, способствующих ее возникновению, преимущественно латентное течение ряда нефропатий с гематурией, имеющих фенотипическое сходство, делают весьма актуальным дальнейшее изучение особенностей течения заболеваний органов мочевой системы, протекающих с гематурией. Для этой цели могут быть привлечены определение других форменных элементов в моче, а также характера протеинурии. Большое значение в диагностике нефропатий с гематурией приобретает исследование гемостаза, характера обструктивных уропатий, а также исследование нефробиоптатов. Окончательная цель определения характера гематурии – ранняя нозологическая диагностика и назначение своевременной рациональной терапии.

Литература

1. Берман Р.Е., Воган В.К. Педиатрия (Руководство), кн. 5, 1993; 314.
2. Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и экопатогенные факторы риска развития нефропатий). Лекция 34. М., 1996; 61.
3. Зайденварг Г.Е., Савенкова Н.Д. Изучение дисморфизма эритроцитов при ФКМ мочи, рН, осмоляльности мочи у детей с гематурией. Мат-лы I Конгресса «Современные методы диагностики и лечения нефроурологических заболеваний у детей». М., 5–7 октября 1998; 94.
4. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. «Детская нефрология» (Руководство для врачей). 1989; 128.
5. Козинец Г.И., Зоделава М.М., Борзова Л.В., Кульман Р.А. Электропоз клеток гемопоэтической ткани. Тбилиси, 1986.
6. Николаев А.Ю. Клинические особенности, диагностика и прогноз гематурического нефрита. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1987.
7. Ривкин А.М., Папаян А.В. Гл. Мочевой синдром в кн. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб., 1997; 54–60.
8. Шейман Дж.А. Патофизиология почки. 1997; 138.
9. Шулушко Б.И. Болезни печени и почек. СПб., 1993; 181–184.
10. Шулушко Б.И. Патология почек. – Л., Медицина; 1983; 296.
11. Щербин Н.Н., Николаев А.Ю., Матвеев В.П. Дифференциальная диагностика гематурии с помощью фазово-контрастной микроскопии эритроцитов мочи. Тер. архив. 1985; 6: 46–50.
12. Askergen A. Studies in Kidney function in subject exposed to organic Solrts. 111 Excretion of cells in the urine. Acta Med. Scand. – 1981; Vol. 210; 103–106.
13. Birch D.F., Fairley K.F., Whitworth J.A., Forbes J.K., Fairley J.K., Chesire G.R., Ryan G.B. Urinary erythrocyte morphology in the diagnosis of glomerular hematuria. Clin. Nephrol. 1983; 20:78–84.
14. Birch D.F., Fairley K.F. (1979) Haematuria: glomerular or non-glomerular? Lancet 11: 845–846.
15. Birch D.F., Fairley K.F. (1980). Red cells in the urine. Lancet 1: 424.
16. Birch D.F., Fairley K.F., Becker G.J., Kinsaid-Smith P. A color atlas of urine microscopy. London, Chapman Hall. 1994.
17. Blumberg A., Huser B., Kubni M., Mublethaler J.P., Burger H.R. Diagnose glomerularer und nicht-glomerularer erythrozyurien mit hilfe der phasekontrast mikroskopie des urinsedimentes. Schweiz med Wochenschr 1987; 117: 1321–1325.
18. Boulton-Jones J.M., McWilliams G., Chandrachud L. Variation in charge on red cells of patients with different glomerulopathies. Lancet. 1986; Vol. 2. 186–188.
19. Briner V.A., Reibert W.H. In vitro production of glomerular red cells: role of pH and osmolality. Nephron. 1990; 56: 13–18.
20. Cameron J.S. The patients with proteinuria and / or haematuria, In: Oxford textbook of Clinical nephrology, 2-nd edition. Oxford University, Press London, 1998; 441–455.
21. Chang B.S. (1984). Red cell morphology as a diagnostic aid in haematuria. JAMA 252: 1947–1949.
22. Chu Y.D., Kitamoto Y., Tomita M., Nakayama M., Sato T. (1990). Differentiation of hematuria by differential interference microscopy with a simple criterion. Kumamoto Med J 42: 63–71.
23. Cosio F.G., Habert L., Birmingham D., Dorvall B. Clearance of human antibody DLA-immune complexe and free DNA from the circulation of nonhuman primate. Clin. Immunol. Immunopathol 1987; Vol. 42; 1–9.
24. De Caestecker M.P., Hall C.L., Basterfield P.T., Smith J.G.: Localisation of hematuria by red cell analyses and phase contrast microscopy. Nephron 1989; 52:170–173.
25. De Santo N.G., Nu F., Capodicasa G., Lama G., Caputo G., Rosati P., Giordano C. (1987). Phase contrast microscopy of the urine sediment for the diagnosis of glomerular and non-glomerular bleeding-data in children and adults with normal creatinine clearance. Nephron 45: 35–39.
26. Docci D., Delucchio C., Turci A., Baldrati L., Martinelli A. Detection of glomerular bleeding by urinary red-cell size distribution. Nephron 1988; 50: 380–382.
27. Fairley K.F., Birch D.F. Hematuria; a simple method for identifying glomerular bleeding. Kidney Int., 1982; 21: 105–108.
28. Fassett R.G., Horgan B.A., Gove D., Matthiew T.H. Scanning electron microscopy of glomerular and non-glomerular red blood cells. Clin. Nephrol. 1983; 20: 11–16.
29. Fassett R.G., Horgan B.A., Matthiew T.H. Detection of glomerular bleeding by phase contrast microscopy. Lancet 1982; 14: 32–34.
30. Fassett R.G., Owen J.E., Fairley J., Birch D.F., Fairley K.F. Urinary red-cell morphology during exercise. Br.Med J. 1982; 285: 1455–1457.
31. Feld L.G., Stapleton F.B., Duffy L. (1993). Renal biopsy in children with asymptomatic hematuria or proteinuria: survey of pediatric nephrologists. Pediatr. Nephrol. 7: 441–443.
32. Fogazzi B.G., Carboni N., Prumeri G., Ponticelli C. The cells of the deep layers of the urotelium in the urine sediment: an overlooked marker of severe diseases of the excretory urinary system. Nephrol. Dialysis Transplant 1995; 10: 1918–1919.
33. Fogazzi B.G., Moroni G. Ematuria glomerulare e non glomerulare: studio della morfologia drllr emazie urinarie in pazienti portato ri di malattie vario tipo e con diverso grado della funzione renale. G Ital Nefrol. 1984; 1: 45–49.
34. Fogazzi B.G., Paparella M., Vigano E., Curo A., Ponticelli C. Urinary acanthocytes to differentiate glomerular from nonglomerular hematuria (abstract). J Am Soc Nephrol. 1994; 5: 350.
35. Fogazzi B.G., Pazzzerini P., Ponticelli C., Ritz E. The urinary sediment an integrated view. London, Chapman and hall, 1994.
36. Fogazzi B.G., Ponticelli C. Microscopic hematuria diagnosis and management. Nephron 1996; 72: 125–134.
37. Gibbs D.D., Lynn K.L. Red cell volume distribution curves in the diagnosis of glomerular and non-glomerular hematuria. Clin. Nephrol., 1990; 33: 143–147.
38. Goodvasser P., Antignoni A., Mittman N., Rat Y., Musbnick R.A., Norbergs A., DiPillo F., Avram M.M. Urinary red cells size: Diagnostic value and determinants. Am Nephrol. 1990; 10: 148–156.
39. Green P.G. (1988). Differentiation of glomerular and non-glo-

merular haematuria. *Lancet* 11: 51.

40. *Hauglustaine D, Bollens W, Michielsen P.* (1982). Detection of glomerular bleeding using a simple staining method for light microscopy (letter). *Lancet* 11: 761.

41. *Hisano S, Ueda K.* (1989). Asymptomatic haematuria and proteinuria: renal pathology and clinical outcome in 54 children. *Pediatr. Nephrol.* 3: 229–234.

42. *Kermerchou S, Makdassi R, Deturck M, Canarelli B, Eb F, Fournier A.* Clinical value of studying hematuria using phase-contrast microscopy. *Nephrologie – 1993*; 14, 5: 231–237.

43. *Kitamoto Y, Tomita M, Akamine M, Inoue T, Itob I, Takamori H, Sato D.* Differentiation of hematuria using a uniquely shaped redcell. *Nephron* 1993; 64: 32–36.

44. *Kobler H, Wandel E, Brunck B.* Acanthocyturia. A characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int.* 1991; 40: 115–120.

45. *Lettingen B, Heestermaann G, Rascher W.* (1994). Differentiation of glomerular and non-glomerular haematuria in children by measurement of mean corpuscular volume of urinary red cells using a semi-automated cell counter. *Acta Paediatr.* 83: 946–949.

46. *Lettingen B, Wohlmut A.* (1995). Validity of G1-cells in the differentiation between glomerular and non-glomerular haematuria in children. *Pediatr. Nephrol.* 1995; 9: 435–437.

47. *Lin J-T, Wada H, Maeda H, Hattori M, Tanaka H, Uenoyama F, Suehiro A, Noguchi K, Nagai K.* (1983). Mechanism of haematuria in glomerular disease: an electron microscope study in a cause of a diffuse membranous glomerulonephritis. *Nephron* 35: 68–72.

48. *Linsbaw MA, Milner LS.* Urinary dysmorphic red blood cells in children are pathognomonic of renal bleeding. *Pediatr. Nephrol.* 1998; London 307; 175 (abstract).

49. *Manna AL, Polito C, Cioco T, Maraa GD, Capacchione A, Rocco CE, Papale MR, Romei L.* Calyceal microlithiasis in children: report on 196 cases. *Pediatr. Nephrol.* 1998; 12: 214–217.

50. *Meadow SR.* (1994). Haematuria. In: Postlethwaite RJ. (ed). *Clinical paediatric nephrology*. 2-nd edn. Butterworth-Heinemann, Oxford. 1–14.

51. *Mobammad KS, Bdesba A, Snell ME, Witherow RO, Coleman D.V.* Phase contrast microscopic examination of urinary erythrocytes to localise source of bleeding: an overlooked technique? *J Clin Pathol* 1993; 46(7): 642–645.

52. *Mouradian JA, Sherman RL.* (1975). Passage of an erythrocyte through a glomerular basement membrane gap. *N. Engl. J. Med.* 293: 940–941.

53. *Perrone H.C., Vallinotto C.V.B., Toporowski J., Schor N.* Evaluation of nephrolithiasis related to hematuria due to metabolic disturbance. *Pediatr. Nephrol.* 1997; Vol. 115; (abstract) 51, 45.

54. *Piccoli G, Varese D, Rotunno M.* Atlas of urinary sediment. New York, Raven Press, 1984.

55. *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.

56. *Piqueras AJ, White RHR, Raafat F, Moghal N, Milford D.V.* Renal

biopsy diagnosis in children presenting with haematuria. *Pediatr. Nephrol.* 1998; 12: 386–391.

57. *Pollock C, Pei-Ling L, Gyory AZ, Grigg R, Gallery E.D.M., Caterson R, Ibels L, Maboly J, Waugh D.* Dysmorphism of urinary red blood cells. *Kidney Int.* 1989; 36: 1045–1049.

58. *Raman G.V, Pead L, Lee HA, Maskeell R.* A blind controlled trial of phase-contrast microscopy by two observers for evaluating the source of haematuria. *Nephron* 1986; 44: 304–308.

59. *Rath B, Turner C, Hartley B, Chantler C.* (1992). What makes red cells dysmorphic in glomerular haematuria? *Pediatr. Nephrol.* (1992) 6: 424–427.

60. *Reusz G.S, Tulassay R, Miltenyi M.* (1988). Differentiation of glomerular and non-glomerular haematuria. *Lancet* 11: 50–51.

61. *Rizzoni G, Braggion F, Zacchello G.* (1983). Evaluation of glomerular and non-glomerular haematuria by phase-contrast microscopy. *J. Pediatr.* 103: 370–374.

62. *Schichiri M, Nisbio 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.

63. *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.

64. *Schuetz E, Schafer R.M., Heidbreder E, Heidland A.* Effect of diuresis on urinary erythrocyte morphology in glomerulonephritis. *Klin. Wochenschr.* 1985; 63: 575–577.

65. *Shidemats U.N, Kobayashi Y, Tatento S, Tsukada M.* Ultrastructure of acute glomerular injury in IgA-nephritis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1980; Vol.104; 303–307.

66. *Stapleton F.B, Brown RE, Kob SJ.* (1983). Dysmorphic erythrocytes in children with haematuria: characterisation, recognition and diagnostic application. *Pediatr. Res.* 17: 1628.

67. *Thiel G, Biemann D, Wegmann W, Brunner F.P.* Glomerulare erythrozyten in urin: erkennung und betleutung. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1986; 116: 790–797.

68. *Trung L, Hiroyoshi W, Hiroshi M.* et al. Mechanism of hematuria in glomerular disease. *Nephron* 1983; 35: 68–72.

69. *Tsukabara H, Yoshimoto M, Moricauwa K, Okada T, Kuroda M, Sudo M.* Urinary erythrocyte volume analysis: a simple method for localising the site of hematuria in pediatric patients. *J. Pediatr.* 1989; 115: 433–436.

70. *Vebaskari V.M.* (1987). Symptomless hematuria in children. In: Muracami K, Kitagawa T, Yabuta K, Sakai T. (eds). *Recent advances in pediatric nephrology*. Excerpta Medica, Amsterdam, 333–336.

71. *Vebaskari V.M.* (1989). Asymptomatic isolated microhaematuria – a cause for concern? *Pediatr. Nephrol.* 3: 240–241.

72. *Vilga E.N.* Etude de l'urine eclairee par l'analyse chimique. *Experience* 1837; 12: 177–190.

73. *Wandel E, Marx M, Mayet W, Weber M, Kobler H.* Acanthocytes in glomerular hematuria – a typical urinary erythrocytes deformity. (abstract). *Kidney Int.* 1988; 34: 578.