

© В.Л.Эмануэль, 2007
УДК 616.62-076

В.Л. Эмануэль

ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОЦЕНКИ МОЧЕВОГО СИНДРОМА

V.L. Emanuel

LABORATORY TECHNOLOGIES OF THE ASSESSMENT OF URINARY SYNDROME

Кафедра клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: анализ мочи; преаналитический этап; мочевого синдром; ошибки диагностики.

Key words: analysis of urine, preanalytic stage, urinary syndrome, errors in diagnostics.

Изменения мочи являются важным признаком поражения почек и мочевыводящих путей, поэтому **общий анализ мочи** остается традиционным методом исследования [1].

Анализ мочи обычно показан при следующих клинических ситуациях:

- выявление или оценка динамики симптомов, свидетельствующих об инфекции мочевыводящих путей;

- скрининг и/или мониторинг неинфекционных заболеваний почек первичных и вторичных: при системных заболеваниях, таких как ревматические болезни, гипертензия, гестозы беременных или нефротоксичность лекарственных препаратов;

- выборочный скрининг на сахарный диабет: определение глюкозурии у пациентов, например, направленных в стационары по различным показаниям или у беременных женщин. Наблюдение за пациентами с сахарным диабетом (глюкозурия или кетонурия);

- скрининг на выявление отдельных метаболических нарушений при различных состояниях, таких как желтухи, рвота или диарея, ацидоз/алкалоз или рецидивирующее камнеобразование.

При организации проведения исследований мочи важным вопросом является своевременность получения диагностической информации. Поэтому приоритетным представляется выполнение исследований методами «сухой химии», т.н. тест-полосками.

Подготовка пациента перед сбором мочи

Пациенту следует разъяснить, почему его моча исследуется, и инструктировать, как ее следует собирать. Идеально, если инструкции будут даны устно и выданы в форме иллюстрированной памятки с учетом проведения микробиологического или

физико-химического исследования и необходимости сбора суточного объема. При анализе случайных образцов мочи в неотложных случаях эти образцы мочи следует маркировать как случайные (нестандартизированные).

Преаналитические условия необходимо учитывать при интерпретации и биохимических исследованиях мочи. Так, концентрация компонентов мочи изменяется при изменении диуреза, связанного с употреблением жидкости, при снижении концентрационной способности почек или приеме диуретиков. Для получения количественных данных и установления связи между измеренными концентрациями химических компонентов и объемной скоростью мочи наиболее часто используется креатинин (путем расчета индексов анализ/креатинин).

Так, например, голодание снижает содержание таких составляющих компонентов мочи, количество которых зависит от их потребления с пищей (например, соль или фосфаты), но повышает экскрецию метаболитов, связанных с процессами катаболизма (например, кетоновые тела и аммоний). При скрининге на глюкозурию потребление пищи, содержащей углеводы, перед сбором анализа мочи значительно повышает чувствительность скрининга («послеобеденная» моча).

Достаточно широкие вариации состава мочи также связаны с физической активностью. Исследование утренней мочи при исключении сильных физических упражнений минимизирует эти влияния. В то же время, экскреция кальция с мочой повышается более, чем в два раза после гиподинамии. Физическая нагрузка может повышать экскрецию с мочой различных составляющих в результате повышения скорости клубочковой фильтрации, связанной с повышением артериального давления (на-

пример, альбуминурия) или путем снижения объема мочи при повышенном потоотделении и сниженном потреблении воды.

В общем, стандартная подготовка пациентов перед сдачей крови натошак может комбинироваться с таковой для сбора анализа мочи.

Сбор образцов, хранение (консервирование) и транспортировка

Анализ мочи может быть получен при мочеиспускании, катетеризации, надлобковой пункцией с применением различных сосудов для сбора мочи. Наиболее часто образец мочи получают из средней порции струи при произвольном мочеиспускании. Для правильной интерпретации результатов клинический персонал должен документировать вариант сбора мочи.

Необходимо избегать или минимизировать:

- 1) загрязнение образцов, полученных из средней порции струи бактериями-комменсалами;
- 2) рост бактерий в моче после сбора образца;
- 3) повреждение или гибель диагностически значимых бактерий;
- 4) разрушение форменных элементов, имеющих диагностическое значение.

Свести к минимуму загрязнение образцов мочи, полученных из средней порции струи, бактериями-комменсалами является особенно важным для микробиологического анализа и требует детального информирования пациента. Важно промыть водой область вокруг наружного отверстия уретры у женщин и головку полового члена у мужчин перед мочеиспусканием. Использование антисептических веществ не рекомендуется, так как они могут влиять на жизнеспособность микроорганизмов. Первая порция струи обычно загрязнена уретральными бактериями и должна быть всегда удалена. Последняя порция отбрасывается после сбора 50-100 мл мочи в контейнер, за исключением проведения т.н. трех-стаканной пробы при обследовании ряда урологических

заболеваний или заболеваний, передающихся половым путем. Первая порция мочи – оптимальный образец для обнаружения *C. Trachomatis* путем амплификации нуклеиновых кислот.

Все контейнеры, содержащие образцы мочи, должны быть идентифицированы и должны содержать информацию о способе сбора пробы, предупреждение о возможном использовании консерванта.

Время от момента мочеиспускания до исследования мочи является основной проблемой диагностической надежности [2].

Для многих **химических компонентов** нет необходимости использовать консерванты, если анализ производится в течение 24 часов или если пробирка замораживается. Для исследования **частиц (микроскопическое исследование)** образец следует заморозить, если он не исследуется в течение часа. Чем дольше отсрочка, тем больше вероятность, что элементы подвергнутся лизису, особенно, если pH мочи щелочная, а относительная плотность низкая. Подсчет лейкоцитов может быть сомнительным уже после 2-4 часов. Если исследуются только кристаллы, образец следует хранить при комнатной температуре во избежание искусственной кристаллизации.

Исследование **общего анализа мочи** включает: определение физико-химических свойств (цвет, прозрачность, реакция, относительная плотность, белок, глюкоза, кетоны, билирубин, уробилиноген), а также микроскопию осадка. Однако большинство вышеперечисленных физических параметров мочи зависит от экстраренальных факторов (особенности диеты и водного режима, приема некоторых лекарственных препаратов и т.д.), а также возраста и могут иметь диагностическое значение лишь в совокупности с другими характеристиками мочевого синдрома или в сочетании с использованием функциональных проб.

Таблица 1

Изменения цвета мочи

Цвет мочи	Патологические состояния	Причина
Темно-желтый	Застойная почка, отеки, ожоги, понос, рвота	Повышенная концентрация красящих веществ
Бледный	Сахарный и несахарный диабет, ренальная глюкозурия, почечная недостаточность	Малая концентрация красящих веществ
Темно-бурый	Гемолитическая анемия	Уробилиногенурия
Темный (черный)	Острая гемолитическая почка, алкаптонурия, меланосаркома	Гемоглобинурия, меланин
Красный	Нефролитиаз, инфаркт почки, свинцовая анемия	Гематурия, уропорфирурия
Вид «мясных помоев»	Острый и обострение хронического гломерулонефрита	Гематурия
Цвет пива, или зеленовато-бурый	Паренхиматозная желтуха	Билирубинурия, уробилиногенурия
Зеленовато-желтоватый, коричневый	Механическая желтуха	Билирубинурия
Беловатый	Жировое перерождение	Липидурия, гной, кристаллы фосфатов

1. Цвет мочи. В деятельности «врача общей практики» нужно помнить о самых простых признаках, например, изменении цвета мочи, которые лежат у истоков диагностики *in vitro* и могут быть тем признаком, который побудит пациента обратиться к врачу (табл. 1).

Прием пищи тоже может сказаться на оттенках мочи. Так, свекла в большом количестве может придать ей красный оттенок, а ревень зеленый. Особенно важно ориентировать пациентов на возможное изменение цвета мочи при приеме медикаментов. Например, аспирин придает розовый оттенок, амидопирин – красный, 5-НОК и фурагин, часто применяемые у больных с инфекцией мочевой системы, окрашивают мочу в желто-коричневый цвет, а витамины дают достаточно выраженную опалесценцию желтым цветом.

Изменение цвета мочи часто зависит от наличия солей. Соли кислой мочи, такие как мочевая кислота, придают моче цвет «желтого песка», ураты чаще проявляются в форме осадка кирпично-красного цвета. Соли щелочной мочи – фосфаты и трипельфосфаты – могут сформировать плотный белый осадок. Кристаллизация солей в остывающей *in vitro* моче обусловлена не только снижением растворимости по мере снижения температуры пробы, но и денатурацией стабилизатора коллоидных свойств мочи – уропротеина Тамма – Хорсфала [3]. Выявление дефекта коллоидной устойчивости мочи как саногенетической системы даже на стадии предболезни может иметь существенное значение для ранней диагностики мочекаменной болезни кристаллографическими методами [4,5].

2. Запах. Запах нормальной мочи относится к ароматам сложного происхождения, обусловленным разнообразием ее компонентов. Инфицированная моча может иметь зловонный запах или аммиака. При некоторых обменных заболеваниях моча может приобретать своеобразный, характерный запах (табл. 2).

3. Относительная плотность мочи. При исследовании мочи о концентрационной способности

почек свидетельствует относительная плотность или удельный вес мочи. Нарушения концентрирования мочи наблюдаются при снижении осмотического давления в ткани мозгового слоя почек, возникающие при воспалительном процессе, отеке интерстиция, наблюдаемых при тубулоинтерстициальных нефритах и пиелонефрите.

О нормальной функции свидетельствует плотность не менее 1,020 г/мл. При отсутствии таких значений в утренней порции мочи проводится оценка колебаний плотности в течение суток при дискретном сборе мочи каждые 3 часа: проба Зимницкого. Можно иметь в виду правило, связывающее концентрационную функцию почек с объемом мочи, в котором почка выделяет осмотически активные компоненты: 2 первые цифры диуреза + 2 последние цифры плотности в сумме = 30. Например, суточный диурез – 1500 мл, плотность 1,015 г/мл.

Необходимо проводить коррекцию величины плотности при глюкозурии, поскольку 1% глюкозы в моче повышает плотность мочи на 0,004 г/мл. Например, определена плотность мочи, равная 1,020 при наличии в ней 3% глюкозы. Следовательно, истинная концентрационная способность определяется лишь величиной плотности равной 1,008 г/мл. Иначе говоря, первоначальное впечатление о достаточной концентрационной способности почек после расчета сменяется на заключение о существенном нарушении этого процесса. Протеинурия существенно меньше влияет на плотность мочи: 3 г/л белка в моче увеличивает ее плотность на 0,001. Искажения результатов при оценке плотности мочи наблюдаются в ближайшие сутки после применения рентгеноконтрастных веществ, которые существенно увеличивают плотность мочи до фантастических значений: 1,040-1,050 г/мл! В то же время качество рентгеноконтрастного исследования почек (экскреторная урография) зависит от интенсивности выделения препаратов и накопления его в просвете канальцев. При ухудшении функционального состояния почек снижается, как поступление рентгеновского контраста в канальцы (большинство современных рентгеновских контрастов выделяется, главным образом, за счет гломерулярной фильтрации), так уменьшение тубулярной реабсорбции воды. Все это приводит к уменьшению накопления рентгеновского контраста в паренхиме почек и, в конечном итоге, к ухудшению качества экскреторных рентгенограмм. Поэтому наиболее информативной последовательностью исследования является первоочередная оценка концентрационной способности, например, по пробе Зимницкого, а затем проведение рентгеноконтрастной урографии с ориентацией на

Таблица 2

**Характеристика запахов мочи
при обменных заболеваниях**

Заболевание	Запах
Изовалериановая ацидемия или глутаровая ацидемия	Потных ног (подошв)
Болезнь кленового сиропа	Кленового сиропа
Мальабсорбция метионина	Капусты, хмеля
Фенилкетонурия	Мышиный
Триметиламинурия (тирозинемия)	Гнилой рыбы, прогорклый

итоги исследования функции почек для коррекции дозы препарата и временных интервалов рентгенологической регистрации результатов. При сниженной концентрационной способности возможно увеличение в 2-3 раза дозы препарата, что, однако, весьма опасно в плане нарастания риска развития рентгеноконтрастной нефропатии. Поэтому более оправдано увеличение длительности регистрации контрастирования структур почки до 30-60 минут.

При поражении почек возможно развитие как гипо-, так и изостенурии. **Гипостенурия** – это нарушение процесса концентрирования первичного ультрафильтрата (плотность около 1,010–1,012 г/мл) при сохранении разведения, в то время как **изостенурия** является проявлением нарушения и концентрирования и разведения. Иначе говоря, о гипостенурии идет речь при максимальных значениях плотности мочи, не превышающих величины 1,012 г/мл при наличии размаха колебаний параметра (например, 1,002–1,014 г/мл), а при изостенурии размах колебаний существенно снижен (например, 1,008–1,012 г/мл).

Колебания относительной плотности мочи по пробе Зимницкого для здорового человека находятся в пределах 1,002 г/мл–1,028 г/мл. Существуют возрастные влияния на значения нормативных параметров: для лиц старше 45–50 лет максимальная относительная плотность мочи может не превышать 1,020 г/мл–1,022 г/мл. Способность почки концентрировать и разводить мочу можно определять не только пробой Зимницкого, но и пробой Рейзельмана. Преимущество последней в том, что мочу собирают не каждые 3 часа, а тогда, когда у больного имеется естественная потребность помочиться.

4. Реакция мочи. Следующим показателем является **реакция мочи**, которая зависит, прежде всего, от характера питания. Для обычного, т.н. смешанного питания, характерно преобладание кислых продуктов в пище, что и обуславливает выделение здоровым человеком слабокислой мочи (рН 5,5-6,5).

Для вегетарианцев характерным является нейтральная или щелочная реакция мочи. При обычном смешанном питании наличие щелочной мочи может быть признаком инфицирования мочевых путей, поскольку микрофлора преобразует мочевину, являющуюся обычным компонентом мочи, в аммоний, обуславливая ее защелачивание и, возможно, соответствующий запах. Определение рН важно в связи с тем, что одни антибактериальные препараты, используемые в урологической практике, эффективнее действуют в кислой среде, дру-

гие – в щелочной. Реакция мочи меняется при различных диатезах. Например, известно, что кислая моча способствует образованию уратных и оксалатных камней, а щелочная – фосфатных.

5. Глюкозурия. Наличие **глюкозурии** почти всегда следует расценивать как явление патологическое. Наиболее частой причиной глюкозурии является повышенная гликемия у больных с сахарным диабетом. Наличие глюкозы в моче при нормальной гликемии в крови может быть связано с нарушением реабсорбции ее в проксимальных канальцах вследствие первичного или вторичного поражения ферментных систем канальцевого эпителия. Почечная глюкозурия развивается при синдроме Фанкони (де Тони–Дебре–Фанкони), тяжелом, диабетическом гломерулосклерозе, может наблюдаться при беременности. Выявлены нарушения транспорта глюкозы при обострении гломерулонефрита [6].

6. Обнаружение кетоновых тел (ацетон, ацетоуксусная кислота, бета-оксимасляная кислота) методами, используемыми в клинико-диагностических лабораториях, свидетельствует о нарушении обмена углеводов, жиров и белков, которые приводят к увеличению кетогенеза: сахарный диабет, голодание, лихорадка при инфекционном процессе, отравления, алкогольная интоксикация, катаболизм и т.д. Однако кетонурия не является непосредственным проявлением патологии почек.

7. Обнаружение желчных пигментов (билирубинурия) и уробилина (уробилиноидов) характеризует различные формы желтух.

В моче содержание уробилиногена значительно повышено, билирубин отсутствует – надпеченочная желтуха.

В моче может определяться билирубин, уровень уробилиногена значительно повышен – печеночная желтуха.

В моче определяется билирубин, уробилиноген снижен или отсутствует – подпеченочная желтуха.

8. Протеинурия. Обнаружение белка в моче (**протеинурия**) является одним из наиболее важных и практически значимых симптомов поражения почек и мочевыводящих путей, встречается в изолированном виде или в сочетании с другими изменениями мочевого осадка в виде эритроцитурии, лейкоцитурии, цилиндрурии, бактериурии.

Нередко можно встретить неоднозначный ответ на самый простой вопрос: есть ли у здорового человека протеинурия и, если есть, то, что считать нормальным диапазоном? Отметим противоречие в приводимых в справочной литературе нормативах: обычно указывают, что концентрация белка в разовой порции не более 0,033 г/л, в то время как

объем суточной протеинурии допускается до 0,15 г/сут. (от следов и 50 мг/сутки [7], 100 мг/сутки [8] и 150 мг/сутки [9]). Для большинства здоровых людей характерна небольшая протеинурия в пределах 50 мг/сут, в то время как в популяции в целом протеинурия достигает более существенных величин. Иначе говоря, этот параметр в «норме» имеет негауссовский характер распределения и верхняя граница протеинурии, равная 0,020-0,050 г/сут или до 0,033 г/л, характерна для большинства здоровых людей, но не для всех. У незначительной части (у 10-15%) протеинурия может достигать 0,150 г/сут. Кроме того, в практике имеют значение особенности используемых методов, «захватывающих» различный спектр уропротеинов. Однако общепринятыми методами в моче здорового человека белок не обнаруживается. И если в моче обнаружены обычными методами при «общем анализе мочи» следы белка или концентрация его составляет 0,033 г/л, необходимо повторить анализ, поскольку даже минимальное количество должно настораживать в отношении возможного заболевания почек. В сомнительных случаях следует определять суточную потерю белка с мочой. Для выявления изменений белкового спектра мочи при патологических состояниях необходимо иметь представление не только о качественном, но и количественном составе белков в норме.

В моче здоровых людей обнаружено более двухсот белков, имеющих различное происхождение: одни фильтруются из плазмы крови, другие имеют почечное происхождение или секретируются эпителием мочевого тракта. Следует отметить, что основным компонентом плазменных белков, экскретируемых с мочой, является альбумин (за сутки выделяет менее 30 мг альбумина [10]). В моче также можно обнаружить различные **тканевые белки**, которые способны проходить через клубочек. Наибольший интерес представляют тканевые белки, которые в моче выявляются при поражениях тех или иных органов (слюнных желез, поджелудочной железы, сердца, печени, рабдомиолиз и др.).

Часть белков, появляющихся в моче, имеет **почечное происхождение** и является результатом нормальной тубулярной секреции или естественных процессов обновления почечной ткани. К гликопротеидам относится и количественно преобладающий белковый компонент нормальной мочи – **мукопротеин Тамма-Хорсфалла** [11]. Белок имеет исключительно почечное происхождение и синтезируется эпителиальными клетками толстого восходящего отдела петли Генле и начального сегмента дистальных извитых канальцев за исключением *macula densa* [12,13].

Интерпретация протеинурии определяется ее патофизиологическими механизмами. В норме гломерулярные базальные мембраны нефрона способны пропускать белки, размер которых не превышает 4 нм, а молекулярная масса не более 70 000 Да. Такие белки свободно фильтруются и реабсорбируются в проксимальных канальцах: сывороточный альбумин (ММ около 69 000 Да и размер молекулы 3,6 нм), миоглобин (ММ 17 000 Да; 1,95 нм), преальбумины (ММ 55 000 Да), лизоцим, β_2 -микроглобулин, α_1 - и α_2 -микроглобулины и др. Помимо молекулярной массы, размера и конфигурации белковой молекулы большую роль в процессе фильтрации играет ее заряд. Так, прохождение главного белка плазмы крови – альбумина, имеющего отрицательный заряд при физиологических значениях pH, затруднено главным образом из-за его заряда [14].

Так называемая, **функциональная протеинурия**, связанная с гемодинамическим стрессом, может наблюдаться при лихорадке, застойной сердечной недостаточности, эссенциальной гипертензии, а также после физической нагрузки или охлаждения. Данная протеинурия не связана с первичным поражением почек и, по определению, исчезает после устранения вызвавшей ее причины. Увеличение экскреции белка с мочой при смене положения тела (переходе в вертикальное положение), которое наблюдается чаще всего у подростков, называется **постуральной** или **ортостатической протеинурией**. Принято считать, что эти типы транзиторной протеинурии (физиологическая и ортостатическая) являются доброкачественными и не требуют углубленного обследования. Однако благодаря использованию современных методов исследования, главным образом прижизненной пункционной биопсии почек и электронной микроскопии, при некоторых видах так называемой физиологической протеинурии удалось обнаружить гистологические изменения в почках, что ставит под сомнение функциональный характер такой протеинурии.

Протеинурия может быть **транзиторная** или **персистирующая**. Персистирующая протеинурия чаще всего является симптомом поражения почек и может наблюдаться при остром или хроническом гломерулонефрите, пиелонефрите, врожденных или наследственных заболеваниях почек и др. Ее обнаружение независимо от наличия или отсутствия клинической симптоматики указывает на необходимость тщательного обследования. Особенно серьезный прогноз имеет протеинурия, сопровождающаяся гематурией и/или другими симптомами поражения почек [15]. Патологическая

протеинурия может быть **преренальной, ренальной и постренальной**.

Ренальная протеинурия обусловлена поражением клубочков и/или канальцев почек и зависит от степени и характера повреждения. Поэтому по составу уропротеинов выделяют три типа протеинурии: высокоселективный, селективный и неселективный. При **высокоселективном типе** в моче обнаруживаются низкомолекулярные белковые фракции – до 70000 Да (в основном альбумины). Нефротический синдром с минимальными изменениями послужил моделью высокоселективной протеинурии. При **селективной протеинурии** в моче выявляют такие же белки как при высокоселективном типе и протеины большей молекулярной массы до 150000 Да. И, наконец, при **неселективной протеинурии** в моче обнаруживаются белки с ММ 830000-930000 Да.

Тубулярный тип протеинурии характеризуется нарушением реабсорбции белков в проксимальных канальцах почек и преимущественной экскрецией с мочой низкомолекулярных протеинов. Тубулярная протеинурия обычно не превышает 2 г/1,73 м²/сут. Низкомолекулярная протеинурия характерна для всех состояний, сопровождающихся поражением интерстициальной ткани почек: интерстициального нефрита различной этиологии, в том числе действие нефротоксических агентов различного происхождения, включая токсическое действие лекарственных препаратов (салицилаты, аминогликозиды), отторжение трансплантата, инфекции и обструкции мочевых путей, уrolитиаз, болезнь Вильсона, балканская нефропатия, синдром Фанкони [16]. В качестве индикатора тубулярной протеинурии чаще всего использовался β_2 -микроглобулин (ММ 11,8 кДа). Однако экскреция β_2 -микроглобулина с мочой наблюдается не только при повреждении почечных канальцев при различных заболеваниях почек, но и при онкологической патологии, миеломной болезни, лимфогранулематозе, болезни Крона, гепатитах и т.д. [17].

Постренальная протеинурия обусловлена попаданием воспалительного экссудата, богатого белком, в мочу при заболеваниях мочевыводящих путей (цистит, простатит).

По величине протеинурия может колебаться от микропротеинурии до высокой (нефротической). В частности, под термином «микроальбуминурия» понимают экскрецию альбумина с мочой в количестве, превышающем физиологическую норму. К микроальбуминурии принято относить те случаи, когда с мочой за 24 часа теряется свыше 30 мг (свыше 20 мкг/мин) до 300 мг альбумина (200 мкг/мин). Микроальбуминурия может быть единствен-

ным проявлением поражения почечного клубочка и является ранним признаком развития диабетической нефропатии у больных с сахарным диабетом, ранним признаком поражения почек при артериальной гипертензии, атеросклерозе, сердечной недостаточности, метаболического синдрома, что может быть использовано для раннего обнаружения и мониторинга дисфункции эндотелия и субклинических повреждений почек [18].

Незначительная протеинурия (от 300 мг до 1 г/сутки) может наблюдаться при острой инфекции мочевыводящих путей, обструктивной уропатии и пузырно-мочеточниковом рефлюксе, тубулопатиях, мочекаменной болезни, хроническом интерстициальном нефрите, опухоли почки, поликистозе. **Умеренная протеинурия** (от 1 до 3 г/сутки) может отмечаться при остром канальцевом некрозе, гепаторенальном синдроме, первичном и вторичном гломерулонефрите (без нефротического синдрома), протеинурической стадии амилоидоза. Потеря больших количеств белка с мочой (>3г/сутки – **высокая или нефротическая протеинурия**) почти всегда связана с нарушением функции клубочкового фильтрационного барьера в отношении размера или заряда белков, что приводит к развитию нефротического синдрома [19].

В заключение следует отметить, что определение белка в моче имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение, позволяя осуществлять мониторинг течения нефропатий и эффективность проводимой терапии.

Информативность различных методов обнаружения белка в моче.

Низкое содержание белка в моче здоровых людей часто находится на пороге чувствительности большинства известных методов, и зачастую не удастся достаточно четко определить степень протеинурии.

Все **качественные пробы** на белок в моче основаны на способности белков к денатурации под влиянием различных физических и химических факторов: проба Геллера (с концентрированной азотной кислотой), проба с кипячением, проба с трихлоруксусной или сульфосалициловой кислотой. Последняя представляет собой наиболее простой в исполнении метод, поэтому ее считают наиболее подходящей для выявления патологической протеинурии.

Определение белка в моче с помощью тест-полосок относится к **полуколичественным методам**. Так как в диагностических полосках в качестве индикатора чаще всего используется бромфеноловый синий, они оказываются более чувствительными к альбуминам. При этом бумаж-

ные индикаторы часто выявляют даже физиологическое количество белков, при наличии которого проба с сульфосалициловой кислотой остается еще негативной. В то же время диагностические полоски менее чувствительны к мукопротеинам и низкомолекулярным белкам и вообще не выявляют протеинурию Бенс-Джонса.

Для **количественной оценки** белка в моче наибольшее распространение получили турбидиметрические методы. Они основаны на снижении растворимости белков мочи вследствие образования суспензии взвешенных частиц под воздействием преципитирующих агентов. О содержании белка в исследуемой пробе судят либо по интенсивности светорассеяния, определяемого числом светорассеивающих частиц (нефелометрический метод анализа), либо по ослаблению светового потока образовавшейся суспензией (турбидиметрический метод анализа). Под воздействием сульфосалициловой кислоты светорассеивающая способность частиц, образующихся из альбумина, в четыре раза превосходит светорассеивание частицами, образующимися в тех же условиях из глобулинов. Использование трихлоруксусной и фосфорно-вольфрамовой кислот значительно повышает чувствительность метода.

Наиболее чувствительными и точными являются фотометрические методы определения общего белка мочи, основанные на специфических цветных реакциях белков – по **биуретовой реакции**, и метод **Лоури**, а также методы, основанные на способности различных **красителей** образовывать комплексы с протеинами (Понсо S, Кумасси бриллиантовый синий и пирогаллоловый красный).

Проводя исследование уровня протеинурии, нужно иметь в виду, что различные методы определения протеинурии имеют разную чувствительность и специфичность к многочисленным белкам мочи.

Исходя из эмпирических данных, группа авторов [20] рекомендует для оптимизации определения протеинурии определять белок двумя разными методами и рассчитывать «истинное» значение по одной из приведенных формул:

протеинурия = $0,4799 B + 0,5230 L$; протеинурия = $1,0748 P - 0,0986 B$;

протеинурия = $1,5484 B - 0,4825 S$; протеинурия = $1,0104 P - 0,0289 S$;

протеинурия = $0,2167 S + 0,7579 L$;

протеинурия = $0,8959 P + 0,0845 L$,

где B – результат измерения с Кумасси G-250; L – результат измерения с реактивом Лоури; P – результат измерения с молибдатом пирогаллола; S – результат измерения с сульфосалициловой кислотой.

Современный метод оценки суточной протеинурии ориентирован на измерение уровня концентрации белка и креатинина в разовой порции мочи. Отношение белок/креатинин (мг/г) приблизительно соответствует суточной протеинурии (г/сут на $1,73 \text{ м}^2$ поверхности тела). У здоровых лиц это соотношение меньше 0,2, а при патологии колеблется в пределах 0,2–3,5, т.е. увеличивается по мере увеличения протеинурии. Например, если в пробе мочи тест-системой «сухой химии» обнаружен белок с концентрацией на 2+, т.е. приблизительно 1 г/л, а концентрация креатинина равна 11 ммоль/л, то с учетом коэффициента пересчета ммоль®мг (8,84) суточная протеинурия будет приблизительно соответствовать $1:8.84/11=0,8$ г/сут.

Представляется очень важным новшеством, реализованным в анализаторе «Aution Eleven» (ARKRAY, Япония), возможность одновременно определения уровня протеинурии и креатининурии тестами «сухой химии» – Aution Sticks 10PA. Конечно, диагностическая значимость протеинурии оценивается в совокупности иных признаков мочевого синдрома.

9. Микроскопическое исследование осадка

Различают органическую и неорганическую части мочевого осадка. Органическая часть осадка представлена эритроцитами, лейкоцитами, цилиндрами и эпителием.

9.1. Эритроцитурия – патологический мочевой синдром, характеризующийся повышенным содержанием эритроцитов в моче, а именно более 1 эритроцита в поле зрения при большом увеличении микроскопа при исследовании утренней порции мочи после соответствующего туалета. В нормальной моче, собранной в состоянии относительного покоя (после ночного сна), единичные эритроциты обнаруживаются не в каждом поле зрения микроскопа при увеличении в 280 раз [21]. Нередко эритроцитурию обозначают термином «гематурия».

Микрогематурия наиболее часто обнаруживается случайно или с помощью тест-полосок, механизм действия которых основан на псевдо-пероксидазной способности гемоглобина катализировать окисление ортотолуидина или тетраметилбензидина с образованием окрашенного соединения (голубого или зеленого). Они являются основным средством для скрининга гематурии. Этот тест более чувствителен к определению свободного гемоглобина и миоглобина (чем интактных эритроцитов) и может определять концентрацию гемоглобина, равную 0,015–0,062 мг/дл, что эквивалентно 5–20 эритроцитам в поле зрения.

В гипотоничной моче он более чувствителен для определения незначительной микрогематурии,

чем гипертоничной (в гипотоничной моче эритроциты лизируются, высвобождая гемоглобин, быстрее определяемый, чем целые эритроциты). По данным литературы известно, что тест-полоски на гемоглобин имеют чувствительность не менее 91% и специфичность 65–99% [22]. Однако исследования с помощью тест-полосок, обладая достаточной чувствительностью, часто дают ложноположительные результаты, поэтому для подтверждения гематурии обязательно микроскопическое исследование [23,24]. Положительный результат исследования на гематурию с помощью тест-полоски в сочетании с отсутствием эритроцитов при микроскопии осадка бывает при гемоглобинурии или миоглобинурии, при загрязнении мочи (действие бактериальных пероксидаз), в присутствии окисляющих агентов (например, чистящих средств, используемых при мытье посуды для сбора мочи) [25]. Ложно-негативные результаты связаны, в основном, с высокой концентрацией (более 5 мг/дл) аскорбиновой кислоты в моче, которая ингибирует пероксидазную реакцию, и высокой относительной плотностью мочи или снижением pH менее 5,1 [26].

Более точно эритроцитурия определяется при использовании количественных методов оценки клеточного состава мочи: пробы Нечипоренко или Амбурже.

По интенсивности выделения эритроцитов различают макроэритроцитурию (*макрогематурию*) (не менее 1 мл крови в 1 л мочи) и микроэритроцитурию (*микрогематурию*). При макрогематурии всегда изменен цвет мочи, при этом степень окраски колеблется от цвета «мясных помоев» до интенсивно красного и даже бурого (из-за перехода гемоглобина в гематин при кислой реакции мочи). Микрогематурия характеризуется отсутствием изменения цвета мочи и обнаружением эритроцитов лишь при микроскопии осадка.

Неполный перечень возможных причин эритроцитурии в зависимости от места кровотечения представлен в табл. 3 [27].

Наиболее прогрессивным является недавно разработанный специально для мочи автоматический поточный цитометр (UF-100), который использует поточную цитометрию и импеданс-метод для определения различных частиц в моче в зависимости от площади их поперечного сечения, длины, наличия или отсутствия ядра и т.д. Данный анализатор позволяет достаточно точно отличать эритроциты от лейкоцитов, эпителиальных клеток, цилиндров, бактерий, кристаллов и других компонентов мочи. Он автоматически анализирует и выводит точное количество каждого вида клеток в течение 60 секунд без предварительного цент-

Таблица 3

Причины эритроцитурии

Преренальные	Передозировка антикоагулянтов. Гемофилия гипо- и афибриногемии. Тромбоцитопении и тромбоцитопатии. Тяжелые заболевания печени с нарушением синтеза факторов свертывания. ДВС-синдром.
Почечные Клубочковые	Пролиферативные: Первичные гломерулонефриты: быстро прогрессирующий гломерулонефрит, IgA-нефропатия, мембранопротрофиеративный гломерулонефрит, постинфекционный гломерулонефрит. Вторичные гломерулонефриты: волчаночный нефрит, идиопатическая смешанная криоглобулинемия, пурпура Шенлейна-Геноха, гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром Гудпасчера. Непролиферативные: Семейные: доброкачественная семейная гематурия (нефропатия с тонкими базальными мембранами), наследственный нефрит, ногтевой коленно-чашечный синдром, болезнь Фабри, мембранозная нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефросклероз (диабетический, гипертонический), сосудистые поражения (микроангиопатия). Врожденные: поликистоз почек (аутосомно-доминантный и рецессивный), медуллярная кистозная болезнь, простые кисты.
Неклубочковые	Тубулоинтерстициальные поражения почек: аллергический васкулит, лекарственная нефропатия (при применении антибиотиков, нестероидных противовоспалительных средств), острый канальцевый некроз, дисметаболическая нефропатия (оксалатная, уратная, нефрокальциноз). Опухоли: ангиомиолипома (туберозный склероз), опухоль Вильмса, почечноклеточная карцинома. Сосудистые: злокачественная гипертензия, злоупотребление анальгетиками, пороки развития сосудов (аневризма, артериовенозная фистула, гемангиома), люмбалгический-геморрагический синдром, нефропатия при серповидноклеточной анемии. Инфекционные: пилонефрит, туберкулез почки.
Постренальные Повреждения лоханки и мочеточника Повреждения мочевого пузыря Повреждения мочеиспускательного канала	Закупорка, инфекция, камни в мочевыводящих путях, опухоль (переходноклеточная карцинома), пороки развития, травма. Закупорка, инфекционное воспаление, повреждение лекарственными препаратами (циклофосфамид), опухоли (переходноклеточная карцинома), пороки развития, травма. Инфекция, плоскоклеточная карцинома, травма.
Прочие	Гематурия, вызванная физической нагрузкой, нефроптоз, идиопатическая гиперкальциурия, гипертрофия или аденокарцинома предстательной железы, эндометриоз, юношеский ревматоидный артрит, псевдогематурия.

рифугирования. С помощью этого анализатора также можно определять источник гематурии по характеру распределения эритроцитов.

10. Лейкоцитурия. У здорового человека при микроскопии мочи можно обнаружить в каждом поле зрения: у мужчин до 2–3, а у женщин до 5–6 лейкоцита.

При интерпретации результатов уровня лейкоцитурии необходимо обращать внимание на реакцию мочи. Важно учесть, что в щелочной моче быстро происходит разрушение форменных элементов, прежде всего, лейкоцитов: в течение 2–3 часов до 50%. Иначе говоря, при этом пограничная величина лейкоцитурии, зафиксированная в анализе мочи, выполненном в амбулаторных условиях, может свидетельствовать о наличии диагностически значимой лейкоцитурии.

При «пограничных» значениях экскреции форменных элементов с мочой можно использовать методы количественной оценки экскреции форменных элементов. Наиболее распространенной является проба Нечипоренко, оценивающая экскрецию форменных элементов в единице объема мочи (мл, л). Более целесообразно учитывать скорость мочеобразования, то есть проводить оценку экскреции форменных элементов в единицу времени, что предусматривает проба Амбурже.

11. Цилиндурия. При увеличении концентрации уромukoида Тамма-Хорсфалла у здорового человека при высокой концентрации мочи и значительном ее закислении (условия интенсивной физической нагрузки) могут наблюдаться единичные гиалиновые цилиндры. При наличии в моче иных, прежде всего плазменных, белков происходит их денатурация, проявляющаяся также обнаружением гиалиновых цилиндров. Зернистые цилиндры образуются при дистрофических изменениях клеток канальцев, их деструкции в сочетании с экскрецией форменных элементов крови. При хронических заболеваниях, например при нефротическом синдроме, образуются эпителиальные цилиндры как признак массивной дистрофии канальцев. Лейкоцитарные и эритроцитарные цилиндры представляют собой белковые «слепок» с включением большого количества лейкоцитов или эритроцитов при выраженной их именно почечной экскреции. Восковидные цилиндры образуются при наличии выраженной протеинурии (в каждом действующем нефроне), в сочетании со слабо щелочной средой, что характерно для снижения массы нефронов и их функции, т.е. при почечной недостаточности.

12. Эпителий. Эпителиальные клетки в моче имеют различное происхождение и попадают в

мочу по мере ее прохождения по всему мочевому тракту. Меняющиеся физико-химические свойства мочи оказывают влияние на морфологию этих клеток, среди которых выделяют плоские, цилиндрические и круглые клетки, и часто затрудняя их дифференциацию [28].

Эпителиальные клетки: обнаружение эпителиальных клеток в моче может быть использовано для локализации поражения мочевого тракта. Появление *слущенных эпителиальных клеток* с наружных гениталий или дистального отдела уретры является, однако, показателем плохо собранной мочи (за исключением образцов от беременных женщин с сильно отслаивающимся эпителием).

Переходные эпителиальные клетки происходят из многослойного эпителия, который выстилает мочевой тракт от чашечек почечной лоханки до мочевого пузыря у женщин и проксимального отдела уретры у мужчин. Присутствие в моче эпителиальных клеток в большом количестве свидетельствует о слущивании слизистой оболочки мочевых путей при их воспалении или при травматизации кристаллами солей, но самостоятельного диагностического значения не имеет. Детальная цитологическая диагностика мочевого тракта, как, например, обнаружение атипичных клеток, является трудной задачей с частыми ложнопозитивными и ложнонегативными результатами. Такие препараты должны исследовать только хорошо обученные цитологи.

Разграничивают канальцевый эпителий и эпителий мочевыводящих путей.

Наличие плоского и цилиндрического эпителия в осадке в небольшом количестве – вполне нормальное явление. Патологическим считается появление клеток почечного эпителия (канальцевых клеток). Клетки канальцев наиболее часто выявляются у пациентов с активным пролиферативным гломерулонефритом или тубулонефрозом. Так как клетки почечных канальцев трудно отличить от переходного эпителия при использовании традиционной микроскопии в светлом поле без применения окрашивания, в лабораторную практику введен термин «малые круглые эпителиальные клетки». Им следует придавать значение лишь при наличии в моче белка, цилиндров и форменных элементов крови, или при обнаружении признаков белковой или жировой дистрофии.

13. Бактериурия. Струя мочи у здорового человека, в какой-то степени инфицирована, поскольку наружная зона мочеиспускательного канала содержит сапрофитную флору. Получил широкое распространение метод выявления бактери-

Таблица 4

Информация о нормах метода «сухой химии» и факторах, влияющих на результаты исследований

Показатель	Ед. измерения	Норма метода	Ложноположительные результаты	Ложноотрицательные результаты
Лейкоциты	Кл/мкл	< 10 кл/мкл	Низкая отн. плотн., следы окислителей.	Длительное хранение мочи, хромогены (билирубин, нитрофурантоин, цефалексин, нитрофурантоин, тетрациклин, гентамицин), отн. плотн. > 1.025, pH > 8, глюкоза > 160 ммоль/л, кетонурия, высокая концентрация белка, аскорбиновая кислота.
Нитриты	+/-	Отр.	Терапия феназопиридином, длительное хранение мочи: воздействие кислорода воздуха на полоску.	Повышенная относительная плотность, повышенный уровень уробилиногена, pH < 6,0; высокая концентрация аскорбиновой кислоты, увеличенный диурез, недостаток пищевых нитратов, бактерии не являющиеся нитроредуцирующими.
Уробилиноген	ммоль/л	Отр. <17ммоль/л	Высокая концентрация аскорбиновой кислоты и сульфонамидов, повышенный уровень нитритов; феназопиридин, запоры.	-
Белок	г/л	0 – 0.14 г/л	Высокая отн. плотность и pH > 8, лекарственные препараты, содержащие хинин и хинолин, феназопиридин, четвертичные соединения аммония, моющие и дезинфицирующие средства.	Кислая или разведённая моча; основной выделяемый белок не является альбумином.
pH	Ед	4.8 – 7.4	Длительное хранение мочи, моющие и дезинфицирующие средства.	
Эритроциты	Кл/мкл	< 5 кл/мкл	Обезвоживание, физические нагрузки, гемоглобинурия, менструальная кровь, миоглобинурия, некоторые бактерии, дрожжи, плесни, большая отн. плотность мочи, гентизиновая кислота, моющие и дезинфицирующие средства.	Каптоприл, аскорбиновая кислота, pH < 5,1, повышенная отн. плотность, протеинурия.
Отн. плотность	г/мл	1.002 - 1.030	Высокая протеинурия, кетоацидоз, растворы декстранов, рентгеноконтрастные вещества.	Концентрация аскорбиновой кислоты (> 700 мг/л), pH >6,5.
Кетоны	ммоль/л	Отр.	Лекарственные препараты и диагностикумы, содержащие фталейны, фенилкетоны и сульфгидрильные группы метаболиты некоторых препаратов (например, леводопы); кислая моча, повышенная отн. плотность.	Длительное хранение мочи перед анализом.
Билирубин	+/-	Отр.	Феназопиридин, высокая уробилиногенурия.	Прямой свет, длительное хранение мочи, высокая концентрация аскорбиновой кислоты (> 500 мг/л), селен, хлорпромазин.
Глюкоза	ммоль/л	0 – 1 ммоль/л	Кетоны, леводопы, моющие и дезинфицирующие средства.	Повышенная отн. плотность, мочевиная кислота, аскорбиновая кислота, гентизиновая кислота.

урии, основанный на применении технологии «сухой химии»: экспресс-тест диагностическими полосками продуктов жизнедеятельности микроорганизмов-нитратов. Эта технология заслуживает внимания как способ массового скрининга для ранней диагностики инфекции мочевых путей [29,30]. Все еще применяемая полуколичественная оценка бактериурии при микроскопии мочи (+, ++, +++) может быть адекватно расценена при проведении исследования свежеполученной порции мочи. Однако полноценным является лишь бактериологическое исследование с определением вида, числа возбудителей («диагностический титр при подсче-

те колоний») и чувствительности к антибактериальным препаратам, а также определение их терапевтической концентрации. Необходимо проводить контрольные исследования мочи при применении антибиотиков из-за возможности развития кандидоза.

Технология проведения общего анализа мочи с помощью мочевых анализаторов «сухой химии» в соответствии с общепринятыми принципами международной практики предполагает следующее:

1. Все образцы мочи, поступающие на «общий анализ», подвергаются тестированию с использованием мультипараметровых полосок «сухой химии».

2. Если результаты по всем исследуемым параметрам отрицательны, данные анамнеза и клинического обследования не побуждают клинициста назначить обязательное микроскопическое исследование, дальнейшее обследование пациента не проводится.

3. Если результаты определения одного из показателей (лейкоциты, эритроциты, белок, нитриты, образцы с pH > 7) положительны, сотрудники лаборатории самостоятельно принимают решение о проведении микроскопического исследования мочи.

4. Для количественного определения лейкоцитов и эритроцитов используется подсчет форменных элементов в счетной камере или метод Амбурже или Нечипоренко.

5. Сопоставление результатов скринингового определения с микроскопическим исследованием осадка мочи свидетельствует о том, что технология «сухой химии» выявляет 95% образцов мочи с патологическими изменениями (диагностическая чувствительность). При этом ложноположительные результаты получены в 4,5% случаев, т.е. диагностическая специфичность составляет 95,5% при соблюдении преаналитических правил.

6. Для получения достоверных результатов исследования образцов мочи должно проводиться не позднее 2 часов после сбора при хранении в условиях комнатной температуры.

7. Информация о нормах метода «сухой химии» и влияющих факторах представлена в табл. 4 [31].

Для автоматизированного учета результата исследования могут быть использованы различные анализаторы, снижающие субъективизм при визуальной оценке анализа: Аркрей, Клинитек, Клинитек-статус, Лаура, Мидитрон, Урискан и другие.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- European Urinalysis guidelines (Eds: Kouri T, Fogazzi G, Gant V et al.). *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: S 231
- Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med* 2000; 160: 2537-2540
- Oliver CJ, Pike ER, Cleave AJ, Peakoke AR. Determination of the diffusion coefficient and molecular weight of Tamm-Horsfall glycoprotein by intensity fluctuation spectroscopy. *Biopolymers* 1971;10(9): 1731-1733
- Залеский МГ. Клинико-лабораторная информативность исследования высушенных капель мочи и других биологических жидкостей: Дис...канд.биол.наук-СПб., 2006
- Залеский МГ, Эмануэль ВЛ. Роль мочи в формировании уровня литогенности мочи. *Клин Лаб Диагностика* 2005 (10): 70-71
- Есаян АМ, Клемина ИК. Функционально-морфологические корреляции при титровании нефронов глюкозой у больных гломерулонефритом. *Тер арх* 1987; 59 (11): 54-57
- Чиж АС. *Протеинурия: Клиническое значение и патогенез*. Вышэйшая шк., Минск, 1983; 144
- Пушкарев ИА. *Лабораторная диагностика протеинурий*. Зинатне, Рига, 1985; 119
- Bergstein JM. A practical approach to proteinuria. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 697-700
- Larson TS. Evaluation of proteinuria. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 1154-1158
- Лисовая НА. *Информативность новых лабораторных технологий в диагностике заболеваний почек у детей*. Автореф. дисс... канд. мед. наук. СПб., 2001
- Tamm I, Horsfall FL. A mucoprotein derived from human urine which reacts with influenza, mumps, and newcastle disease viruses. *J Exp Med* 1952; 95: 71-97
- Thornley C, Dawnay A, Cattell WR. Human Tamm-Horsfall protein: urinary and plasma levels in normal subjects and patients with renal disease determined by a fully validated radioimmunoassay. *Clin Sci* 1985; 68: 529-535
- Burke JR. Urinary tract infections: investigation in young children. *Medicine Today* 2003; 4: 69-76
- Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 65-72
- Urine protein as diagnostic test: evaluation of proteinuria in children. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9 [Suppl 3]: S15-S19
- Чиж АС. *Протеинурия: Клиническое значение и патогенез* Вышэйшая шк., Минск, 1983; 144
- Титов ВН, Лисицына ДМ. *Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина*. ООО Издательство «Триада», 2006; 670
- Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D et al. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105:1242-1249
- Раков СС. *Белковые маркеры нарушений гисто-гематологического барьера*. Дис...докт.мед.наук, М., 2003
- Пытель ЮА, Шапиро СБ. Клиническое значение обнаружения эпителиальных клеток и эритроцитов в моче при урологических заболеваниях. *Лаб дело* 1977; (4): 198-203
- Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatric Nephrol* 2000; 14: 65-72
- Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy—part I: definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology* 2001; 57: 599-603
- Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy—part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. *Urology* 2001; 57:604-610
- McTaggart SJ. Childhood urinary conditions. *Aust Fam Physician* 2005; 34(11): 937-941
- Smith P, Morris A, Reller LB. Predicting urine culture results by dipstick testing and phase contrast microscopy. *Pathology* 2003; 35: 161-165
- Смоляр ВЕ. Гематурия. В: Шейман ДА, ред. *Патофизиология почки*. Бином, М., 1997; 138-154
- Морозова ВТ, Миронова ИИ, Марцишевская РЛ. *Мочевые синдромы. Лабораторная диагностика*. Лабпресс, М., 2000; 96
- Leman P. Validity of urinalysis and microscopy for detecting urinary tract infection in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 2002; 9:141-147
- Burke JR. Urinary tract infections: investigation in young children. *Medicine Today* 2003; 4: 69-76
- Jeff AS, William CM, John JP. Urinalysis (review). *Am Fam Physician* 2005; 71(6): 1153-1162

Поступила в редакцию 8.12.2006 г.

Принята в печать 20.12.2006 г.