Цилиндры в моче:

ЧТО НЕОБХОДИМО ЗНАТЬ ПЕДИАТРУ И НЕФРОЛОГУ

И.Н. ЗАХАРОВА¹, И.М. ОСМАНОВ², Е.Б. МАЧНЕВА³, Э.Б. МУМЛАДЗЕ¹, О.В. БРАЖНИКОВА^{1,2}, Н.В. ГАВЕЛЯ², А.Н. КАСЬЯНОВА¹, И.Н. ЛУПАН⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой ДЗМ»: 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

³ Обособленное структурное подразделение «Российская детская клиническая больница» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России: 119571, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 117

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 496-52-38; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Османов Исмаил Магомедович – д.м.н., профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (495) 496-91-00; e-mail: OsmanovIM@zdrav.mos.ru

Мачнева Елена Борисовна – к.м.н., педиатр, обособленное структурное подразделение «Российская детская клиническая больница» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации; тел.: +7 (915) 458-69-64; e-mail: lena.machneva@yandex.ru

Мумладзе Этери Борисовна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 496-52-38; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Бражникова Оксана Владимировна – ассистент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (495) 496-52-38; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Гавеля Наталья Вячеславовна – заведующая лабораторией Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (495) 496-52-38; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Касьянова Анна Николаевна – клинический ординатор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 252-21-04

Лупан Ирина Николаевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 774-34-55; e-mail: 7743455@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Клинический анализ мочи при правильной трактовке может помочь клиницисту в диагностике как заболеваний органов мочевой системы, так и других органов и систем. В настоящее время большинство лабораторий в медицинских учреждениях переходит на автоматизированный анализ мочевого осадка, однако микроскопия не теряет своей актуальности. К сожалению, из всех многочисленных показателей анализа мочи клиницисты нередко трактуют лишь три-четыре (чаще всего протеинурию, лейкоцитурию и эритроцитурию), незаслуженно игнорируя остальные. Одним из таких важных элементов мочевого осадка являются мочевые цилиндры. В статье представлена характеристика основных видов мочевых цилиндров, их происхождение, состав, морфология и клиническое значение.

Ключевые слова: цилиндропурия, анализ мочи, мочевые цилиндры, уромодулин, мочевой осадок, острое повреждение почек

Для цитирования: Захарова И.Н., Османов И.М., Мачнева Е.Б., Мумладзе Э.Б., Бражникова О.В., Гавеля Н.В., Касьянова А.Н., Лупан И.Н. Цилиндры в моче: что необходимо знать педиатру и нефрологу. *Медицинский совет*. 2019; 11: 118-125. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-118-125>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Urinary cylinders:

WHAT PEDIATRICIAN AND NEPHROLOGIST NEED TO KNOW

Irina N. ZAKHAROVA¹, Ismail M. OSMANOV², Elena B. MACHNEVA³, Eteri B. MUMLADZE¹, Oksana V. BRAZHNIKOVA^{1,2}, Natalia V. GAVELYA², Anna N. KASYANOVA¹, Irina N. LUPAN⁴

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, b. 1

² State Budgetary Institution of Health Care of the City of Moscow «Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlayeva» of the Department of Healthcare of the city of Moscow: 125373, Russia, Moscow, 28, Geroev Panfilovtsev St.

³ Autonomous Structural Subdivision, Russian Children's Clinical Hospital of the State Federal Budgeting Educational Institution of Higher Professional Education «N.I. Pirogov National Medical Research University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 119571, Russia, Moscow, Leningradskiy Prospect, 117

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 454092, Russia, Ural Federal District, Chelyabinsk Region, Chelyabinsk, Vorovskogo St., 64

Author credentials:

Zakharova Irina Nikolaevna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Speransky Chair for Paediatrics with Polyclinic Paediatrics Module, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (495) 496-52-38; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Osmanov Ismail Magomedovich – Dr. of Sci. (Med.), Chief Doctor of the State Budgetary Healthcare Institution of Moscow city «Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health»; Tel.: +7 (495) 496-91-00; e-mail: OsmanovIM@zdrav.mos.ru

Machneva Elena Borisovna – Cand. of Sci. (Med.), Paediatrician, Economically Autonomous Structural Subdivision «Russian Children's Clinical Hospital», Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.:

+7(915) 458-69-64; e-mail: lena.machneva@yandex.ru

Mumladze Eteri Borisovna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Speransky Chair of Paediatrics with Polyclinic Paediatrics Module, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (495) 496-52-38; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Brazhnikova Oksana Vladimirovna – Teaching Assistant, Speransky Chair of Paediatrics with Polyclinic Paediatrics Module, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; State Budgetary Healthcare Institution of Moscow city «Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital»; Tel.: of the Moscow Department of Health; Tel.: +7 (495) 496-52-38; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Gavelya Natalia Vyacheslavovna – Chief of laboratory, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow city «Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow»; Tel.: +7 (495) 496-52-38; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Kasyanova Anna Nikolaevna – Resident Medical Practitioner, Speransky Chair for Pediatrics with Polyclinic Pediatrics Module, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 252-21-04

Lupan Irina Nikolaevna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Paediatrics and Neonatology, Institute of Further Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: (351) 774-34-55; e-mail: 7743455@mail.ru

ABSTRACT

Clinical urine test with the correct interpretation can help the clinician in the diagnosis of the urinary system diseases, as well as other organs and systems. Most laboratories in medical institutions are currently switching to an automated urinary sediment test, but microscopy appears relevant. Unfortunately, clinicians often interpret only three or four (most often proteinuria, leukocyturia and erythrocyturia) of all the numerous indicators of urine test, unfairly ignoring the others. The urinary cylinders are one of these important elements of the urinary sediment. The article presents the characteristics of the main types of urinary cylinders, their origin, composition, morphology and clinical significance.

Keywords: cylindruria, urine test, urinary cylinders, uromodulin, urinary sediment, acute kidney injury

For citing: Zakharova I.N., Osmanov I.M., Machneva E.B., Mumladze E.B., Brazhnikova O.V., Gavelya N.V., Kasyanova A.N., Lupan I.N. Urinary cylinders: what pediatrician and nephrologist need to know. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 11: 118-125. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-118-125>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Цилиндры – это важный элемент мочевого осадка, их форма обычно цилиндрическая, концы чаще закругленные. Цилиндры могут быть обнаружены у здоровых субъектов, при патологических состояниях, не связанных с патологией почек (лихорадка, обезвоживание, острая сердечная недостаточность), а также при практически всех заболеваниях почек. Цилиндры по морфологии делятся на гиалиновые, зернистые, восковидные, жировые, клеточные (лейкоцитарные, эритроцитарные, эпителиальные), содержащие кристаллы солей или микроорганизмы, пигментные и смешанные [1]. Цилиндры представляют собой частицы цилиндрической формы с обычно округлыми концами, которые образуются в восходящей части петли Генле, дистальных канальцах и собирательных трубках почки и состоят из гликопротеина Тамма – Хорсфалла (Tamm – Horsfall glycoprotein, THG), или уромодулина. Этот белок секретируется клетками эпителия толстой восходящей части петли Генле и имеет фибриллярную структуру (диаметр фибрилл 9–15 нм). Уромодулин является наиболее важной составляющей так называемой физиологической протеинурии. Роль этого белка велика – он участвует в формировании противоточного градиента почек, гомеостаза натрия, регуляции артериального давления, во врожденном иммунном ответе, защищая мочевую систему от инфекций [2–4]. В некоторых случаях волокна уромодулина агрегируют, что вызывает образование цилиндров, принимающих форму трубчатого просвета, в котором они образуются. Агрегация волокон уромодулина происходит в определенных условиях: при повышенной тубулярной концентрации белков в ультраfiltrате, низком тубулярном значении pH, высокой тубулярной осмоляльности (именно поэтому цилиндры редко встречаются в щелочной моче или в моче с низкой относительной плотностью) [1].

В англоязычной литературе мочевые цилиндры обозначаются термином «casts» – «слепки», что отражает их происхождение и механизм образования – они представляют собой как бы слепки, воспроизводящие форму просвета почечных канальцев, в которых они образовались.

● **Рисунок 1.** Анализ основного субстрата цилиндров – белка Тамма – Хорсфалла (уромодулина)

● **Figure 1.** Analysis of the main cylinder substrate – Tamm – Horsfall protein (uromodulin)

Слева: иммунофлуоресцентный анализ эпителиальных клеток толстой восходящей части петли Генле, экспрессирующих уромодулин. Полимеры, образованные белком, обнаруживаются на поверхности клетки (масштабная линейка 50 мкм). Справа: электронно-микроскопический анализ полимеров уромодулина, стрелки показывают типичные выступы нитей уромодулина, расположенных на расстоянии около 130 Å (масштабная линейка 100 нм) (цит. по [5])

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНОГО СУБСТРАТА ЦИЛИНДРОВ – БЕЛКА ТАММА – ХОРСФАЛЛА (УРОМОДУЛИНА)

В настоящее время благодаря исследованиям протеома мочи получен большой объем данных об основном белке мочи – уромодулине, представляющем собой белок, экспрессируемый исключительно в почках млечопитающих эпителиальными клетками толстой восходящей части петли Генле (рис. 1).

Белок секретируется эпителиальными клетками и закрепляется на их апикальной мембране, где формирует организованные структуры, обеспечивая противоточный градиент. Помимо этого, уромодулин может участвовать в различных биологических процессах, таких как эндоцитоз, обусловленный рецепторами, механическая рецепция тока мочи, регуляция клеточного цикла и др. Специальная протеаза расщепляет и высвобождает уромодулин в мочу, где он может быть обнаружен в наиболее высоких концентрациях по сравнению с другими белками мочи [6]. Процесс секреции и полимеризации уромодулина представлен на рисунке 2.

● **Рисунок 2.** Модель секреции и полимеризации уромодулина (Uromodulin) эпителиальными клетками толстой восходящей части петли Генле

● **Figure 2.** Model of Uromodulin secretion and polymerization by epithelial cells lining the thick ascending limb of the loop of Henle

Белок образуется в цитоплазматическом ретикулуме и достигает плазматической мембраны в конформации, не способной полимеризоваться (это обеспечивается взаимодействием между двумя гидрофобными участками молекулы – внутренним гидрофобным участком (красный круг) и внешним гидрофобным участком (темно-зеленый круг). С участием гепсина (Hepsin) на плазматической мембране клетки высвобождается гидрофобное взаимодействие в молекуле уромодулина, генерируя способные к полимеризации участки, которые объединяются в полимерные нити внутри просвета канальцев (цит. по [5])

Выделение уромодулина с мочой стабилизируется с 4-летнего возраста. В моче он может обеспечивать коллоидно-осмотическое давление, задерживать прохождение положительно заряженных электролитов и препятствовать прикреплению ряда штаммов бактерий к эпителию почечных канальцев и мочевого пузыря, тем самым способствуя предотвращению инфекции мочевых путей. Уромодулин также способствует агрегации избытка солей и их кристаллов. Экспрессия гена, биосинтез и экскреция уромодулина регулируются сложным образом и отражают широкий спектр патологических состояний: экскреция

уромодулина значительно снижена или отсутствует в случаях мутаций в генах UMOD, REN и HNF1B, а также при ряде других генетических нарушений, вызывающих ауто-сомно-доминантную гиперурикемическую нефропатию. Повышенная экскреция уромодулина также неблагоприятна и может быть ассоциирована с хронической болезнью почек. Качественный и количественный анализ экскреции уромодулина в мочевых путях важен при всех состояниях, связанных с поражением почек, и может быть полезен для правильной классификации заболеваний почек на основе анализа протеома мочи [6]. Поскольку уромодулин является основным субстратом для образования цилиндров, исследование цилиндрурии также может предоставить важную информацию при различных поражениях почек.

ПРАВИЛА СБОРА МОЧИ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ЦИЛИНДРУРИИ

Точная идентификация и классификация цилиндров требует тщательного сбора образца мочи – предпочтительна средняя порция мочи из второго утреннего мочеиспускания. В этом образце лучше сохраняется целостность цилиндров, снижается вероятность их лизиса или дегенерации из-за продолжительного нахождения мочи в мочевом пузыре во время ночного сна. Сбор средней порции мочи – еще один важный преаналитический фактор, т. к. он гарантирует, что в пробе нет слизи или других загрязнений, происходящих из мочеиспускательного канала и внешних областей мочевыводящих путей и половых органов [7–9]. Тяжелая физическая нагрузка, предшествующая сбору мочи, может способствовать возникновению гематурии и выраженной цилиндрурии [10]. Хранение образцов мочи в течение более 3 ч может вызвать лизис и дегенерацию цилиндров и других клеточных элементов [11].

Цилиндры определяются путем автоматизированного анализа осадка мочи, основанного на проточной цитометрии либо цифровых системах микроскопии, однако световая микроскопия все еще остается «золотым стандартом». Согласно международным рекомендациям, использование фазово-контрастной микроскопии и поляризованного света является лучшим подходом для идентификации цилиндров и их морфологических деталей [12, 13].

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИЛИНДРОВ

Цилиндры могут быть различной формы, размера и морфологии, зависящей от типа частиц, встроенных в матрицу цилиндра. Это оправдывает классификацию цилиндров, основанную на их морфологии и виде частиц, которые они содержат [10]:

- гиалиновые;
- зернистые (мелко- и крупнозернистые);
- восковидные;
- жировые;
- клеточные (лейкоцитарные, эритроцитарные, эпителиальные);

- пигментные (гемоглобиновые, миоглобиновые, билирубиновые);
- цилиндры, содержащие микроорганизмы (бактериальные, грибковые);
- содержащие кристаллы (в зависимости от типа кристаллов);
- смешанные (гиалиново-зернистые, зернисто-клеточные, зернисто-жировые, восковидно-зернистые, восковидно-клеточные и др.).

Некоторые авторы выделяют «широкие цилиндры», имеющие увеличенный диаметр в связи с их образованием в почечных канальцах, которые расширены вследствие хронического заболевания почек [10].

Все элементы, встроенные в матрицу цилиндров, происходят из почек, и это имеет большое диагностическое значение. Цилиндрурия может помочь в диагностике целого ряда патологических состояний, не связанных с заболеваниями почек, однако основное значение цилиндрурия все же имеет при различных синдромах поражения почек, основные из которых представлены в *таблице*.

В *таблице* продемонстрированы преимущества микроскопии мочевого осадка перед экспресс-анализом мочи (с использованием тест-полосок) в диагностике синдромов поражения почек. При использовании тест-полосок невозможно выявить наличие цилиндров, кристаллов солей, жировых включений и многих других элементов мочевого осадка, важных в диагностике заболеваний почек.

ГИАЛИНОВЫЕ ЦИЛИНДРЫ

Эти цилиндры состоят только из уромодулина, поэтому их выявление методом светлопольной микроскопии является сложной задачей, более эффективно они могут быть обнаружены с помощью фазово-контрастной микроскопии. Гиалиновые цилиндры (*рис. 3*) могут иметь разную морфологию: «пушистые», компактные, извитые или морщинистые цилиндры. Гиалиновые цилиндры могут быть обнаружены в моче соматически здоровых субъектов, испытывающих тяжелые физические нагрузки. Также гиалиновые цилиндры могут появляться в моче у пациентов с острой сердечной недостаточностью, при лихорадке, обезвоживании. Однако чаще всего гиалиновые цилиндры присутствуют в моче при любых заболеваниях почек, включая гломерулонефриты, при которых они могут быть обнаружены практически у 100% пациентов [15]. В случае острого интерстициального нефрита гиалиновые цилиндры встречаются в 86% случаев [16]. При обнаружении гиалиновых цилиндров у соматически здоровых субъектов и у пациентов с непочечной патологией гиалиновые цилиндры являются единственным признаком в анализе мочи, а при заболеваниях почек они практически всегда встречаются в сочетании с другими элементами мочевого осадка [15, 16].

Зернистые цилиндры имеют поверхность, состоящую из гранул, которые могут различаться по размеру. Гранулы могут быть довольно неоднородными, начиная от мелких (мелкозернистые цилиндры) до грубых (крупнозернистые цилиндры), темными, прозрачными и пигментированными (*рис. 4*).

● **Таблица.** Основные синдромы поражения почек и ассоциированный с ними мочевого синдром [14]

● **Table.** Major syndromes of kidney injury (KI) and KI-associated urinary syndrome [14]

Синдромы поражения почек	Микроскопия мочевого осадка		Экспресс-анализ мочи (тест-полоски)
	Цилиндры	Другие элементы мочевого осадка	
Преренальная азотемия	Гиалиновые цилиндры, отдельные мелкозернистые цилиндры	Редкие эритроциты	-/+ белок
Острое тубулярное повреждение	Цилиндры с клетками почечного тубулярного эпителия, зернистые цилиндры, «грязно-коричневые» цилиндры	Эритроциты	-/+ белок
Острый интерстициальный нефрит	Лейкоцитарные цилиндры, редкие эритроцитарные цилиндры, цилиндры с клетками почечного тубулярного эпителия	Лейкоциты, эритроциты, клетки почечного тубулярного эпителия	-/+ белок, +/++ лейкоцитарная эстераза, +/++ кровь
Нефритический синдром	Лейкоцитарные цилиндры, эритроцитарные цилиндры	Дизморфные эритроциты (акантоциты), изоморфные эритроциты, лейкоциты	+ /++ белок, ++ /+++ кровь
Нефротический синдром	Нагруженные белком цилиндры	Липидные капли, овальные жировые тельца, жировые гранулы с двойным лучепреломлением в виде мальтийского креста, кристаллы холестерина	+++ /++++ белок
Осмотическая нефропатия	Зернистые цилиндры и цилиндры с клетками почечного тубулярного эпителия	Набухшие клетки почечного тубулярного эпителия с цитоплазматическими вакуолями	-/+ белок

● **Рисунок 3.** Гиалиновый цилиндр (световая микроскопия, увеличение 400х)

● **Figure 3.** Hyaline cylinder (light microscopy, 400 × magnification)

Слева: неокрашенный (матрица прозрачна с двумя закругленными концами); справа: после окрашивания альциановым синим контрастность увеличивается, и матрица становится светло-голубой (цит. по [17])

У пациентов с протеинурией мелкие гранулы содержат ультрафильтрованные белки, которые реабсорбируются тубулярными клетками, тогда как у пациентов без протеинурии грубые гранулы, вероятно, происходят из подвергшихся дегенерации клеточных элементов, таких как лейкоциты и эпителиальные клетки, присутствующие в просвете канальцев во время формирования цилиндра [1]. Наличие зернистых цилиндров всегда отражает повреждение почек, и недавние исследования пациентов с острым поражением почек показали, что они вместе с эпителиальными клетками почечных канальцев и содержащими их цилиндрами являются чувствительным маркером острого канальцевого некроза (рис. 5) [18–20].

Восковидные цилиндры обычно имеют вид расплавленного воска (рис. 6), у них высокий показатель светопреломления.

Они часто темные, с тупыми концами, изогнутыми и потрескавшимися краями, часто в несколько раз больше, чем другие типы цилиндров. Их состав остается до конца не изученным. Ранее считалось, что данный вид

цилиндров является производным от других видов – например, подвергшихся дегенерации зернистых цилиндров. Однако в одном проспективном исследовании восковидных цилиндров у пациентов с гломеруло-

● **Рисунок 4.** Мелкозернистый цилиндр (фазово-контрастный микроскоп, оригинальное увеличение 400х) (цит. по [1])

● **Figure 4.** Finely granular cylinders (phase-contrast microscope, 400x original magnification) (cited by [1])

● **Рисунок 5.** «Грязные» коричневые зернистые цилиндры при остром повреждении канальцев / некрозе (цит. по [21])

● **Figure 5.** «Dirty» brown granular cylinders in acute tubular injury/necrosis (cited by [21])

● **Рисунок 6.** Изображения восковидных цилиндров, полученные методом фазово-контрастной микроскопии

● **Figure 6.** Images of waxy cylinders obtained by phase-contrast microscopy method

Верхний левый: восковидные цилиндры с типичными твердыми и зазубренными краями (исходный размер: 92,2×20,3 мкм; исходное увеличение: 400×). Верхний правый: восковидный цилиндр с зазубренными краями и типичным внешним видом «расплавленного воска» (исходный размер: 541×66,5 мкм; исходное увеличение: 160×). Нижний: большой восковидный цилиндр с глубокой трещиной по всей длине (исходный размер: 816×115,4 мкм, исходное увеличение: 200×) (цит. по [22])

нефритом отмечено, что уромодулин в них не обнаружен [22]. Эти данные требуют дальнейшего подтверждения в исследованиях. Кроме того, клиническое значение восковидных цилиндров малоизвестно, поскольку те данные, которые указаны в атласах и учебниках (например, появление данных цилиндров при нарушении функции почек, почечном амилоидозе и т. д.), не имеют подтверждения в научных исследованиях. На сегодняшний день единственным исследованием восковидных цилиндров является проспективное исследование D. Spinelli et al. (2013), в котором осадок мочи 287 пациентов с различными типами гломерулонефрита оценивался стандартизированным методом фазово-контрастной микроскопии. Статистически значимо высокая частота встречаемости восковидных цилиндров была обнаружена при остром постинфекционном гломерулонефрите и почечном амилоидозе (44,5%), при этом они редко встречались при идиопатической мембранной нефропатии (6,0%) и вообще не обнаруживались при очаговом и сегментарном гломерулосклерозе. Выявлена ассоциация наличия восковидных цилиндров с высоким уровнем креатинина в сыворотке крови. Кроме того, наличие восковидных цилиндров значимо коррелировало с зернистыми и лейкоцитарными цилиндрами, в то время как ассоциации с гиалиновыми цилиндрами не было обнаружено [22]. Эти данные требуют дальнейшего изучения, т. к. состав и клиническое значение восковидных цилиндров все еще полностью не ясны.

ЖИРОВЫЕ ЦИЛИНДРЫ

Эти цилиндры могут содержать липидные капли, овальные жировые тельца или кристаллы холестерина и часто связаны со свободными формами этих элементов в моче. Их идентификация может потребовать использования поляризованной световой микроскопии, при которой жировые частицы, встроенные в матрицу, выглядят, как «мальтийские кресты». Присутствие жировых отложений в моче часто обнаруживается у пациентов с нефротическим синдромом [1].

КЛЕТОЧНЫЕ ЦИЛИНДРЫ

Клеточные цилиндры содержат клетки любого типа, которые могут присутствовать в почечных канальцах, – лейкоциты, эритроциты и эпителиальные клетки. Отсюда и классификация клеточных цилиндров – лейкоцитарные, эритроцитарные и эпителиальные цилиндры.

Лейкоцитарные цилиндры содержат различное количество лейкоцитов, которые в некоторых ситуациях из-за определенных физико-химических свойств мочи трудно отличимы от эпителиальных. В таких случаях использование фазово-контрастной микроскопии может способствовать правильной идентификации частиц. У пациентов с инфекцией мочевых путей обнаружение лейкоцитарных цилиндров указывает на вовлечение в патологический процесс почечной паренхимы. Кроме того, лейкоцитарные цилиндры встречаются у пациентов с острым интерстициальным нефритом, реже – у пациентов с гломерулярными заболеваниями (рис. 7).

● **Рисунок 7.** Лейкоцитарные цилиндры обычно наблюдаются при остром интерстициальном нефрите или остром пиелонефрите (цит. по [21])

● **Figure 7.** Leukocyte cylinders – usually observed in acute interstitial nephritis or acute pyelonephritis (cited by [21])

Эритроцитарные цилиндры могут содержать различное количество эритроцитов (рис. 8).

В некоторых случаях количество эритроцитов настолько велико, что матрицу цилиндра невозможно различить. Наличие эритроцитарных цилиндров считается маркером клубочковой гематурии, особенно когда они ассоциированы со свободными дисморфными эри-

● **Рисунок 8.** Эритроцитарный цилиндр, указывающий на клубочковое заболевание (гломерулонефрит или васкулит мелких сосудов) (цит. по [21])

● **Figure 8.** Red blood cell cylinder indicating glomerular disease (glomerulonephritis or small vessels vasculitis) (cited by [21])

троцитами в моче. Эритроцитарные цилиндры обнаруживаются при большинстве гломерулярных заболеваний, особенно у больных с пролиферацией клубочковых клеток [15]. Однако у пациентов с острым интерстициальным нефритом также могут быть обнаружены эритроцитарные цилиндры, образование которых, предположительно, может быть следствием повреждения сосудов интерстиция, вторичного по отношению к повреждению интерстициальных клеток. При этом происходит экстравазация эритроцитов в интерстициальное пространство с последующим прохождением в просвет канальцев через разрывы базальных мембран, которые при остром интерстициальном нефрите очень распространены [16].

В цилиндрах, содержащих эпителиальные клетки почечных канальцев (эпителиальные цилиндры), может присутствовать различное количество эпителиальных клеток (рис. 9). Эти цилиндры часто сопровождаются свободными клетками почечных канальцев, что в конечном итоге помогает идентифицировать этот тип цилиндров.

● **Рисунок 9.** Цилиндры, содержащие эпителиальные клетки почечных канальцев (цит. по [1])

● **Figure 9.** Cylinders containing renal tubular epithelial cells (cited by [1])

Слева – фазово-контрастная микроскопия, исходное увеличение 400х, справа – микроскопия осадка мочи

Нередко эпителиальные цилиндры сложно идентифицировать, особенно когда клетки подверглись дегенерации и их едва ли можно отличить от лейкоцитов. Для

таких случаев рекомендуется использовать фазово-контрастную микроскопию или суправитальное окрашивание. Эпителиальные цилиндры могут быть обнаружены при ряде заболеваний почек, включая гломерулонефрит и острый интерстициальный нефрит. В пилотном исследовании, опубликованном несколько лет назад [18], было продемонстрировано, что индекс балльной оценки, основанный на комбинированном количестве эпителиальных и зернистых цилиндров у пациентов с острым повреждением почек, коррелирует с почечным исходом, причем этот индекс значимо выше у пациентов, которые не восстановили в итоге функцию почек.

ЦИЛИНДРЫ, СОДЕРЖАЩИЕ КРИСТАЛЛЫ СОЛЕЙ ИЛИ МИКРООРГАНИЗМЫ

В цилиндрах можно найти практически любой тип кристаллов, наиболее распространенными из которых являются моно- или бигидратированные оксалаты кальция. Эти цилиндры ясно указывают на то, что кристаллы выпали в осадок в просвете канальцев, что может быть полезно при диагностике острого повреждения почек солями (например, острая уратная нефропатия). Цилиндры, содержащие микроорганизмы, могут выявляться при инфекции почечной ткани. Бактериальные цилиндры трудно идентифицировать и можно отличить от других типов цилиндров при использовании фазово-контрастной микроскопии. Наличие цилиндров, содержащих грибы рода *Candida*, характерно для системного кандидоза с вовлечением внутренних органов [10].

ПИГМЕНТНЫЕ ЦИЛИНДРЫ

Эти цилиндры имеют своеобразный цвет, который указывает на присутствие пигментов, образованных в результате разрушения клеток или пигментных молекул. Гемоглибиновые цилиндры происходят из эритроцитов, имеют типичный оттенок, который варьируется от коричневого до красного, часто у них гранулярный вид. Они обычно обнаруживаются в моче у пациентов с почечным кровотечением. В редких случаях гемоглибиновые цилиндры обусловлены гемоглибинурией при внутрисосудистом гемолизе.

Миоглибиновые цилиндры имеют красновато-коричневый цвет, но обычно не связаны с эритроцитами или эритроцитарными цилиндрами. Они могут обнаруживаться в моче пациентов с острым повреждением почек, обусловленным тяжелым повреждением мышц и рабдомиолизом. Билирубиновые цилиндры обычно имеют желто-коричневый оттенок билирубина. Они могут наблюдаться у пациентов с заболеваниями печени и/или состояниями, характеризующимися билирубинурией [10]. Желчные цилиндры могут обнаруживаться в моче при тяжелой желтухе, например, обусловленной течением тяжелой малярии и ассоциированной с острым повреждением почек (рис. 10).

● **Рисунок 10.** Желчный цилиндр в моче (цит. по [23])
 ● **Figure 10.** Gall cylinder in the urine (cited by [23])

СМЕШАННЫЕ ЦИЛИНДРЫ

В моче можно найти большое разнообразие смешанных цилиндров, среди которых гиалиново-зернистые

являются наиболее распространенными. Фактически они были обнаружены у 100% пациентов с различными типами гломерулонефритов и у 81% пациентов с острым канальцевым повреждением [1].

Таким образом, цилиндры являются одним из показателей мочевого осадка, эффективно применяемых для диагностики заболеваний почек. Происхождение, состав, морфология и клиническое значение четко определены для многих из них, в то время как другие (например, восковидные цилиндры) до настоящего времени полностью не изучены. В результате научных исследований последних лет были получены данные о значимости зернистых и эпителиальных цилиндров в диагностике острого тубулярного повреждения, а также о частой ассоциации восковидных цилиндров с гломерулонефритом. Большое значение для клиницистов имеет совершенствование автоматических анализаторов для обнаружения цилиндров. Тем не менее в настоящее время подробное их описание все еще опирается на традиционный морфологический анализ.

Поступила/Received 22.04.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Caleffi A., Lippi G. Cylindruria. *Clin Chem Lab Med.* 2015 Nov;53(Suppl 2):s1471-7.
2. McQueen E.G. Composition of urinary casts. *Lancet.* 1966;1:397-8.
3. Serafini-Cessi F., Malagolini N., Cavallone D. Tamm-Horsfall glycoprotein: biology and clinical relevance. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:658-76.
4. Devuyst O., Dahan K., Pirson Y. Tamm-Horsfall protein or uromodulin: new ideas about an old molecule. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1290-4.
5. Brunati M., Perucca S., Han L. et al. The serine protease hepsin mediates urinary secretion and polymerisation of Zona Pellucida domain protein uromodulin. *Elife.* 2015;4:e08887.
6. Vyletal P., Bleyer A.J., Kmoch S. Uromodulin Biology and Pathophysiology – An Update. *Kidney Blood Press Res.* 2010;33:456-475.
7. Manoni F., Gessoni G., Alessio M.G., Caleffi A., Saccani G., Silvestri M.G. et al. Mid-stream vs. first-voided urine collection by using automated analyzers for particle examination in healthy subjects: an Italian multicenter study. *Clin Chem Lab Med.* 2011;50:679-84.
8. Manoni F., Gessoni G., Alessio M.G., Caleffi A., Saccani G., Epifani M.G. et al. Gender's equality in evaluation of urine particles: results of a multicenter study of the Italian Urinalysis Group. *Clin Chim Acta.* 2014;427:1-5.
9. Manoni F., Gessoni G., Caleffi A., Alessio M.G., Rosso R., Menozzi P. et al. Pediatric reference values for urine particle quantification by using automated flow cytometer: results of a multicenter study of Italian urinalysis group. *Clin Biochem.* 2013;46: 1820-4.
10. Fogazzi G.B. The urinary sediment. An integrated view, 3rd ed. Milan: Masson Elsevier, 2010.
11. Manoni F., Valverde S., Caleffi A., Alessio M.G., Silvestri M.G., De Rosa R. et al. Stability of common analytes and urine particles stored at room temperature before automated analysis. *RIMeL – IJLaM.* 2008;4:192-8.
12. European Confederation of Laboratory Medicine. European urinalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2000;231: 1-86.
13. Clinical and Laboratory Standard Institute (ex NCCLS). GP16-A3-Urinalysis; approved guideline, 3rd ed. Wayne, PA: CLSI, 2009.
14. Cavanaugh C., Perazella M.A. Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(2):258-272.
15. Fogazzi G.B., Saglimbeni L., Banfi G., Cantù M., Moroni G., Garigali G. et al. Urinary sediment features in proliferative and nonproliferative glomerular diseases. *J Nephrol.* 2005;18:703-10.
16. Fogazzi G.B., Ferrari B., Garigali G., Simonini P., Consonni D. Urinary sediment findings in acute interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:330-2.
17. Chu-Su Y., Shukuya K., Yokoyama T., Lin W.C., Chiang C.K., Lin C.W. Enhancing the Detection of Dysmorphic Red Blood Cells and Renal Tubular Epithelial Cells with a Modified Urinalysis Protocol. *Sci Rep.* 2017;7:40521.
18. Chawla L.S., Dommu A., Berger Shih S., Patel S.S. Urinary sediment cast scoring index for acute kidney injury: a pilot study. *Nephron Clin Pract.* 2008;110:145-50.
19. Perazella M.A., Coca S.G., Kanbay M., Brewster U.C., Parikh C.R. Diagnostic value of urine microscopy for differential diagnosis of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1615-9.
20. Perazella M.A., Coca S.G., Hall I.E., Iyanam U., Korashy M., Parikh C.R. Urine microscopy is associated with severity and worsening of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:402-8.
21. Mohsenin V. Practical approach to detection and management of acute kidney injury in critically ill patient. *J Intensive Care.* 2017;5:57.
22. Spinelli D., Consonni D., Garigali G., Fogazzi G.B. Waxy casts in the urinary sediment of patients with different types of glomerular diseases: results of a prospective study. *Clin Chim Acta.* 2013;424:47-52.
23. Mohapatra M.K., Behera A.K., Karua P.C. et al. Urinary bile casts in bile cast nephropathy secondary to severe falciparum malaria. *Clin Kidney J.* 2016;9(4):644-648.