



**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ ВО СКОПЈЕ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ**



**Нора Зубер Емини**

**КЛИНИЧКИ, БИОЛОШКИ, ГЕНЕТСКИ И ПРОГНОСТИЧКИ  
АСПЕКТИ НА ХЕМАТУРИЈА ВО ДЕТСКА ВОЗРАСТ**

**Докторски труд**

**Скопје, 2026**



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ ВО СКОПЈЕ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ



Нора Зубер Емини

КЛИНИЧКИ, БИОЛОШКИ, ГЕНЕТСКИ И ПРОГНОСТИЧКИ АСПЕКТИ  
НА ХЕМАТУРИЈА ВО ДЕТСКА ВОЗРАСТ

Докторски труд

Скопје, 2026

Докторанд:

НОРА ЗУБЕР ЕМИНИ

Тема:

КЛИНИЧКИ, БИОЛОШКИ, ГЕНЕТСКИ И ПРОГНОСТИЧКИ АСПЕКТИ НА  
ХЕМАТУРИЈА ВО ДЕТСКА ВОЗРАСТ

Ментор:

Проф. д-р ВЕЛИБОР ТАСИЌ,

ЈЗУ Универзитетска Клиника за детски болести

Комисија за одбрана:

Проф. д-р АСПАЗИЈА СОФИЈАНОВА (претседател)

ЈЗУ Универзитетска Клиника за детски болести

Проф. д-р АЛЕКСАНДРА ЈАНЧЕВСКА,

ЈЗУ Универзитетска Клиника за детски болести

Проф. д-р ЃУЛШЕН СЕЛИМ,

ЈЗУ Универзитетска Клиника за Нефрологија

Проф. д-р СВЕТЛАНА ЦЕКОВСКА,

Институт за медицинска и експериментална биохемија

Научна област:

ПЕДИЈАТРИСКА НЕФРОЛОГИЈА

Датум на одбрана:

## БЛАГОДАРНОСТ

До сите колеги и пријатели кои несебично помогнаа, како и до децата и нивните родители кои ја овозможија оваа студија.

Посебна благодарност упатувам до Prof. Dr. Julia Höfele и Jasmina Ćomić, кои овозможија генетско тестирање кај сите пациенти со фамилна хематурија.

До мојот ментор, проф. д-р Велибор Тасиќ, кој сите овие години ме водеше со својата стручност, професионална посветеност и исклучителна човечка ширина.

До моите родители, мојата сестра и мојот брат, за нивната безусловна љубов, поддршка и верба во мене со што го направија овој успехвозможен.

До мојот сопруг, Navzi, кој ме бодреше во секој момент на слабост и двоумење и никогаш не дозволи да се откажам.

Посебна благодарност до моите три звезди водилки, моите ќерки – Tringa, Andra и Lisa – со кои секој успех добива димензија на љубов, сила и исполнетост.

## АПСТРАКТ

**Вовед:** Хематуријата претставува чест проблем во педијатриската пракса. Хематурија се дефинира како екскреција на абнормални количини на еритроцити во урина. Таа може да биде макроскопска и микроскопска. И двете форми на хематурија можат да бидат со гломеруларно и негломеруларно потекло. Во зависност од присуство на асоцирани симптоми хематуријата може да биде симптоматска и асимптоматска, транзитрна или перзистентна, изолирана или асоцирана со протеинурија и други абнормалности.

**Цели:** Да се анализираат клиничките, биолошките и етиолошките карактеристики на децата со хематурија. Да се одреди дијагностичката вредност на калциуријата и ехографскиот преглед кај двете форми на хематурија - макроскопска и микроскопска хематурија, и да се процени исходот преку следење на бубрежната функција и перзистирање на хематуријата и протеинуријата. При сомнение за херeditарни форми на хематурија кај пациенти со позитивна фамилијарна анамнеза и позитивен фамилијарен скрининг да се направи генетско тестирање за COL4 асоцирани нефропатии. Да се дијагностицираат и други ретки генетски кондиции кои се манифестираат со хематурија. Да се направи дијагностички алгоритам за хематурија кој би бил применлив во нашата пракса.

**Материјал и методи:** Студијата беше дизајнирана како ретроспективна – проспективна. Во неа беа вклучени 441 испитаници на возраст од 0-18 години кои беа дијагностицирани, лекувани и следени на Клиниката за детски болести. Пациентите беа поделени во две групи – група со макроскопска хематурија и група со микроскопска хематурија. Кај сите пациенти е спроведена клиничка и нефролошка лабораториска и имиџинг обработка за утврдување на етиологија на хематурија. Кај одреден дел од пациентите беше направен фамилијарен скрининг за хематурија и генетско тестирање за патогена варијанта на *COL4A3-COL4A5* гените.

**Резултати:** Од 441 деца со хематурија, 317 (72%) деца имаа микрохематурија, додека 124 (28%) деца имаа макрохематурија. Соодносот машки : женски деца беше приближно 0.91:1. Се утврди постоење на статистички значајна поврзаност помеѓу типот на хематурија и полот. Децата со макроскопска хематурија беа постари, во споредба со децата со микроскопска хематурија. Кај пациентите од ромската популација постоеше непропорционално повисоката стапка на макрохематурија како и на акутен

постстрептококен гломерулонефритис. Најголем број на пациенти беа дијагностицирани како акутен пиелонефритис (30.8%), проследени со групата на непозната етиологија (20.4%), COL4 нефропатија (13.3%) и акутен постстрептококен гломерулонефрит APSGN (12.7%). Пациентите со микрохематурија покажаа повисоки индекси на калциурија, спротивно на тоа, пациентите со макрохематурија покажаа значително повисока протеинурија. Уролитијаза, САКУТ, ретки наследни болести и акутен пиелонефритис беа силно поврзани со абнормални наоди на ултразвук. Кај 40% од скринираните семејствата скринингот за хематурија беше позитивен. Кај семејствата со позитивен скрининг 64% покажаа позитивни генетски наоди, односно генетска дијагноза на COL4 асоцирана нефропатија се постави кај 61 пациент. Ренални цисти беа видени кај 8.2% од пациентите со докажана патогена варијанта. При следењето хематуријата беше перзистентна кај 28% од пациентите, додека протеинуријата перзистираше кај 14%. Кај голем дел од децата хематуријата се повлече, што ја потврдува генерално поволната прогноза, освен кај генетските форми каде што следењето и раната дијагноза се клучни.

**Заклучоци:** Кај нашата група на испитаници немаше значајна разлика во манифестација на хематурија кај двата пола, но микрохематуријата беше повеќе присутна кај женските деца. Калциуријата беше повисока кај децата со микрохематурија додека ехографскиот наодот беше сигнификатно позитивен кај одредени дијагнози. Најчеста етиологија на хематурија беа уринарни инфекции – проксимални и дистални, акутен постстрептококен гломерулонефритис и COL4 асоцирана нефропатија. Од целата серија на испитувани пациенти дел од нив останаа без етиолошка дијагноза. Фамилијарниот скрининг за хематурија покажа дека резултатот од скринингот е добар предиктор за тоа дали испитаникот ќе биде класифициран како потврден генетски случај. Генетското тестирање овозможува рана и брза дијагноза на COL4 асоцирана нефропатија и други ретки вродени болести а со тоа и навремен третман. Генерално исходот на хематурија е добар со резолуција кај голем број на деца.

**Клучни зборови:** макрохематурија, микрохематурија, протеинурија, ултразвук, калциурија, фамилијарен скрининг, генетско тестирање, COL4 асоцирана нефропатија, ретки болести, ренални цисти.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hematuria is a frequent finding in pediatric clinical practice and represents the presence of an abnormal number of erythrocytes in the urine. It may present as macroscopic hematuria, or microscopic hematuria. Both forms can originate from glomerular or non-glomerular sources. Depending on accompanying clinical features, hematuria may be symptomatic or asymptomatic, transient or persistent, and may occur as an isolated abnormality or in association with proteinuria and other urinary or systemic findings.

**Objectives:** to analyze the clinical, biological, and etiological characteristics of children with hematuria, and to determine the diagnostic value of calciuria and ultrasound examination in both macroscopic and microscopic hematuria. The study also aims to assess outcomes by monitoring kidney function and the persistence of hematuria and proteinuria. In cases with suspected hereditary forms of hematuria, particularly when there is a positive family history or positive family screening, genetic testing for COL4-related nephropathies will be performed, along with evaluation for other rare genetic conditions that may present with hematuria. Finally, the study seeks to develop a diagnostic algorithm for hematuria that can be applied in routine clinical practice.

**Material and methods:** The study was designed as a retrospective–prospective investigation and included 441 participants aged 0–18 years who were diagnosed, treated, and followed at the University Children’s Hospital. Patients were divided into two groups: those with macroscopic hematuria and those with microscopic hematuria. All patients underwent clinical evaluation, nephrology-focused laboratory testing, and imaging studies to determine the underlying etiology of hematuria. In a subset of patients, family screening for hematuria was performed, as well as genetic testing for pathogenic variants in the *COL4A3–COL4A5* genes.

**Results:** Among 441 children with hematuria, 317 (72%) had microscopic hematuria, while 124 (28%) presented with macroscopic hematuria. The male-to-female ratio was approximately 0.91:1, and a statistically significant association was identified between the type of hematuria and sex. Age-based analysis showed that children with macroscopic hematuria were older compared with those with microscopic hematuria. In patients from the Roma population, there was a disproportionately higher rate of macroscopic hematuria as well as acute post-streptococcal glomerulonephritis (APSGN). The most common diagnosis was acute pyelonephritis (30.8%),

followed by cases of unknown etiology (20.4%), COL4-related nephropathy (13.3%), and APSGN (12.7%). Children with microscopic hematuria exhibited higher urinary calcium indices, whereas those with macroscopic hematuria had significantly higher levels of proteinuria. Urolithiasis, CAKUT, rare hereditary diseases, and acute pyelonephritis were strongly associated with abnormal ultrasound findings. Among screened families, 40% had a positive family screening for hematuria, and 64% of these demonstrated a positive genetic result. A genetic diagnosis of COL4-related nephropathy was established in 61 patients. Renal cysts were identified in 8.2% of patients with a confirmed pathogenic variant. During follow-up, hematuria persisted in 28% of patients, while proteinuria persisted in 14%. Hematuria resolved in most children, except in genetic forms where persistent findings require early diagnosis and careful monitoring.

**Conclusions:** In our study population, there was no significant difference in the overall manifestation of hematuria between males and females, although microscopic hematuria was more common among girls. Calciuria levels were higher in children with microscopic hematuria, whereas ultrasound findings were significantly abnormal in specific diagnostic categories. The most frequent etiologies of hematuria were urinary tract infections—both upper and lower—acute post-streptococcal glomerulonephritis, and COL4-related nephropathy. A proportion of patients remained without a defined etiological diagnosis. Family screening for hematuria demonstrated that a positive screening result was a strong predictor of identifying confirmed genetic cases. Genetic testing enabled early and accurate diagnosis of COL4-related nephropathy and other rare congenital disorders, facilitating timely management. Overall, the prognosis of hematuria was favorable, with resolution observed in the majority of affected children.

**Key words:** macroscopic hematuria, microscopic hematuria, proteinuria, ultrasound, calciuria, family screening, genetic testing, COL4 related nephropathy, rare diseases, renal cysts.

## СОДРЖИНА

|                                                                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. ВОВЕД.....</b>                                                                                                     | <b>1</b>  |
| <b>1.1 Хематурија.....</b>                                                                                               | <b>1</b>  |
| <b>1.1.1 Дефиниција на хематурија.....</b>                                                                               | <b>1</b>  |
| <b>1.1.2 Епидемиологија на хематурија.....</b>                                                                           | <b>2</b>  |
| <b>1.1.3 Патофизиологија на хематурија.....</b>                                                                          | <b>3</b>  |
| <b>1.1.4 Етиологија на хематурија.....</b>                                                                               | <b>3</b>  |
| <b>1.1.5 Клинички пристап кон дете со хематурија.....</b>                                                                | <b>11</b> |
| <b>1.2 Фамилни хематурии/Алпорт синдром.....</b>                                                                         | <b>16</b> |
| <b>1.2.1 Дефиниција на фамилни хематурии.....</b>                                                                        | <b>16</b> |
| <b>1.2.2 Генетска класификација и клинички карактеристики на Алпорт синдром/тип IV колаген асоцирани нефропатии.....</b> | <b>17</b> |
| <b>2. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА.....</b>                                                             | <b>20</b> |
| <b>3. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ.....</b>                                                                                            | <b>21</b> |
| <b>4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ НА РАБОТА.....</b>                                                                              | <b>22</b> |

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1 Групи на пациенти.....                                                      | 22 |
| 4.2 Методи за дефинирање на етиологија на хематуријата.....                     | 22 |
| 4.3 Критериуми за вклучување во студијата.....                                  | 26 |
| 4.4 Критериуми за исклучување од студијата.....                                 | 26 |
| 5. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА.....                                                   | 27 |
| 6. РЕЗУЛТАТИ.....                                                               | 28 |
| 6.1 Демографски карактеристики на испитуваната група.....                       | 28 |
| 6.2 Етиологија на хематурија.....                                               | 36 |
| 6.3 Вредности на калциурија и протениурија кај хематурија.....                  | 46 |
| 6.4 Ултразвучен наод кај хематурија.....                                        | 50 |
| 6.5 Фамилијарен скрининг хематурија.....                                        | 54 |
| 6.6 Резултати од генетско тестирање .....                                       | 56 |
| 6.7 Алпорт синдром/ Тип IV колаген асоцирани нефропатии и ренални цисти.....    | 66 |
| 6.8 Хематурија кај мултисистемски воспалителен синдром кај децата (MIS- C)..... | 71 |
| 6.9 Исход на хематурија.....                                                    | 73 |

|                                                                                                       |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>6.10 Алгоритам за дијагноза на хематурија кај деца.....</b>                                        | <b>81</b>  |
| <b>7. ДИСКУСИЈА.....</b>                                                                              | <b>83</b>  |
| <b>7.1 Демографски карактеристики.....</b>                                                            | <b>86</b>  |
| <b>7.2 Етиологија на хематурија.....</b>                                                              | <b>89</b>  |
| <b>7.2.1 Етиологија на макрохематурија.....</b>                                                       | <b>89</b>  |
| <b>7.2.2 Етиологија на микрохематурија.....</b>                                                       | <b>91</b>  |
| <b>7.3 Евалуација на морфологија на уринарни еритроцити.....</b>                                      | <b>93</b>  |
| <b>7.4 Хематурија и протеинурија.....</b>                                                             | <b>97</b>  |
| <b>7.5 Хематурија и ехосонографија на уринарен тракт.....</b>                                         | <b>100</b> |
| <b>7.6 Хематурија и калциурија.....</b>                                                               | <b>102</b> |
| <b>7.7 Алпорт синдром / Тип IV колаген асоцирани нефропатии.....</b>                                  | <b>104</b> |
| <b>7.7.1 Генотип - фенотип корелација на Алпорт синдром /Тип IV колаген асоцирани нефропатии.....</b> | <b>105</b> |
| <b>7.7.2 Алпорт синдром /Тип IV колаген асоцирани нефропатии и ренални цисти.....</b>                 | <b>109</b> |

|                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 7.7.3 Бубрежна биопсија кај Алпорт синдром / Тип IV колаген асоцирани нефропатии.....        | 111 |
| 7.7.4 Екстраренални манифестации на Алпорт синдром /Тип IV колаген асоцирани нефропатии..... | 113 |
| 7.8 Хематурија кај ретки болести.....                                                        | 115 |
| 7.9 Хематурија кај мултисистемски воспалителен синдром кај децата (MIS -C).....              | 119 |
| 7.10 Исход на хематурија.....                                                                | 121 |
| 8. ЗАКЛУЧОЦИ.....                                                                            | 123 |
| 9. БИБЛИОГРАФИЈА.....                                                                        | 125 |

## **Список на скратеници**

**APSGN** – акутен постстрептококен гломерулонефритис

**CAKUT** – Вродени аномалии на бубрезите и уринарниот тракт (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract)

**COL4** – Collagen type IV

**Ca/Cr** - Сооднос калциум/креатинин

**GN** – Гломерулонефритис (Glomerulonephritis)

**GFR** - Гломеруларна филтрациона рата

**eGFR** - Калкулирана (проценета) гломеруларна филтрациона рата

**HUS** – Хемолитичен уремичен синдром (Hemolytic Uremic Syndrome)

**MIS-C** - Мултисистемски воспалителен синдром кај децата

**PCR** – Polymerase Chain Reaction

**PH1** - Примарна хипероксалурија тип 1

**ДНА** - Дезоксирибонуклеинска киселина

**БМИ** - Индекс на телесна маса (Body mass index)

**ХББ** - Хронична бубрежна болест

**ИгА**- Имуноглобулин А

**SD**- стандардна девијација

**IQR**- интерквартилен опсег

## **1. ВОВЕД**

### **1.1 Хематурија**

Хематуријата претставува чест проблем во педијатриската пракса но сепак пристапот кон нејзина обработка е многу варијабилен од случај до случај. Раното откривање дури и на микроскопска хематурија во урината на детето претставува аларм за родителот и лекарите. Постојат се повеќе докази дека перзистентната хематурија, особено ако е асоцирана со протеинурија, претставува ризик фактор за развој на хронична бубрежна болест на подолг рок. Затоа рутински преглед на урина со дипстик во примарната педијатриска пракса е од особена важност за рана детекција на микроскопска хематурија.

#### **1.1.1 Дефиниција на хематурија**

Хематурија се дефинира како присуство на големи количини на еритроцити во урина. Дефинирањето зависи од начинот на детекција на еритроцитите во урина, а тоа е, повеќе од 5 еритроцити во микролитар на свеж нецентрифугиран среден млаз на урина или повеќе од 3 еритроцити во видно поле на седимент добиен од 10 мл центрифугиран свеж примерок на урина.

Хематуријата може да биде макроскопска - видлива со голо око (свежа крв, како чај, кафеава, изглед на кока кола итн) или микроскопска, видлива само со микроскопски преглед на урина. Многу е битно да се диференцираат други кондиции кога урината е обоена од други субстанции. Имено урината може да стане темно кафеава или црна како резултат на жолчни пигменти, метхемоглобинемија, аланин, лекови, алкаптонурија или тирозинемија. Исто така урината може да биде светло црвена или розева заради присуство на слободен хемоглобин, миоглобин, порфирины, високи концентрации на урати, храна и лекови како хлорокин, десфероксамин, фенолфталеин и др. Микроскопска хематурија најчесто се детектира со дип стик траки за преглед на урина, но присуството на еритроцити во урина потоа се потврдува со микроскопски преглед на урина.

И двете форми на хематурија, макроскопска и микроскопска можат да бидат од гломеруларно и негломеруларно потекло. Во зависност од присуството на асоцирани

симптоми хематуријата може да биде симптоматска и асимптоматска, транзиторна или перзистентна, изолирана или асоцирана со протеинурија и други абнормалности [1, 2, 3, 4].

### **1.1.2 Епидемиологија на хематурија**

#### **Инциденца**

Во периодот од 1970 до 1990 се правени епидемиолошки студии на голем број школски деца со цел да се направи скрининг за детекција на уринарни абнормалности. Истите студии сугерираат дека кај 0.5-1% од децата е присутна микроскопска хематурија и кај 30% од нив таа перзистира повеќе од 6 месеци. Во Јапонија голем процент на хронични гломерулонефрити (65-80%) се дијагностицирани кај деца кои што биле масивно скринирани во тек на 13 години [5, 6, 7, 8, 9]. Во друга студија која вклучила 1.2 милион млади лица на возраст од 16 до 25 год (60% од нив биле машки), во склоп на медицинска евалуација при рекрутација за воен рок во Израел, се открило постоење на микрохематурија кај 0.3% од нив, кај машките била присутна два пати почесто [10].

Инциденцата на макроскопска хематурија кај децата е 0.13%. Ingelfinger JR и сор направиле епидемиолошка студија за појава на макрохематурија кај деца. Од вкупно 128395 прегледани деца во ургентен центар, само кај 158 причина за преглед била макрохематурија. Кај 56% од нив причината била јасно евидентна од почеток, кај 26% била документирана уринарна инфекција и само кај 9% се докажало гломеруларно заболување [11].

#### **Расна, полова и возрасна предилекција**

Во одредени расни групи инциденцата на хематуријата е во зависност од основното заболување кое е често или ретко во дотичната раса. На пример преваленцата на идиопатската хиперкалциурија и калциум оксалат нефролитијазата е поголема кај белата раса. Од друга страна Sick cell disease е многу почеста кај црната а поретка кај белата раса [12]. Некои причини за хематурија се почести кај женската популација како што се системски ертемски лупус, хеморагичен цистит додека некои болести како Алпортов синдром и акутен постстрептококен гломерулонефрит се почести кај машките. Постои и возрасна предилекција, на пример Wilms-ов тумор се среќава во претшколска возраст

додека акутен постстрептококен гломерулонефритис (APSGN) е типичен за школската возраст [13].

## **Прогноза**

Постојат се повеќе докази од епидемиолошки студии дека хематуријата дури и кога е изолирана претставува ризик фактор за прогресија на хроничната бубрежна болест. Оштетувањето на бубрезите при хематурија се поврзува со оксидативното, цитотоксичното и инфламаторното дејство на хемот ослободен од еритроцитите [14, 15]. Feng CY и сор, во една голема студија од 351 биопсирани деца, докажале дека несакан ренален исход (протеинурија, хипертензија или намалена бубрежна функција) после период на следење од 2-10 години, бил докажан кај 6% од децата со изолирана микрохематурија, додека кај 28% од пациентите кои имале хематурија асоцирана со протеинурија [16].

### **1.1.3 Патофизиологија на хематурија**

Како и етиологијата така и патофизиологијата на хематуријата се различни. Хематуријата се јавува како резултат на структурни промени предизвикани од повреда, инфекција или постоење на маса било каде во уринарниот тракт. Всушност, гломеруларната хематурија е резултат на структурно оштетување на интегритетот гломеруларната базална мембрана, мезангиумот или микроваскуларниот ендотел предизвикани од инфламаторни или имунолошки процеси. Хемиските субстанции може да предизвикаат токсична дизрупција на реналните тубули додека калкулусите предизвикуваат механичка ерозија на мукозата на генитоуринарниот тракт што резултира со хематурија [17, 18, 19].

### **1.1.4 Етиологија на хематурија**

Хематуријата може да биде со потекло од бубрежни гломерули т.е гломеруларна хематурија или од уринарни патишта вклучувајќи собирни канали, уретери, везика уринариа и уретра т.е негломеруларна хематурија. Темно кафеава урина во присуство на еритроцитни цилиндри и дизморфични еритроцити укажува на гломеруларен тип на хематурија. Светло црвена крвава урина, како и присуство на коагулуми, еуморфични

еритроцити во седимент е сугестивна за негломеруларна хематурија [20, 21]. Во табела бр 1 е прикажана етиологијата на двата вида на хематурија.

**Табела 1.1** Етиологија на хематурија кај деца

| Гломеруларна                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Негломеруларна                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Постинфекциозен гломерулонефрит</li> <li>• ИгА нефропатија</li> <li>• Thin basement membrane nephropathy</li> <li>• Alport syndrome</li> <li>• Purpura Henoch Schonlein</li> <li>• Хемолитичен уремичен синдром</li> <li>• Мембранопрлиферативен гн</li> <li>• Лупус нефрит</li> <li>• Мембранозна нефропатија</li> <li>• Фокална сегментна гломерулосклероза</li> <li>• Shunt nephritis</li> <li>• Системски васкулит</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Температура</li> <li>• Напорна физичка активност</li> <li>• Менструација</li> <li>• Механичка траума</li> <li>• Уринарна инфекција (бактерии, вируси, паразити)</li> <li>• Хиперкалциурија/уролитијаза</li> <li>• Анатомска абнормалност (хидронефроза, полицистични бубрези, васкуларни малформации)</li> <li>• Папиларна некроза, ренален инфаркт</li> <li>• Ренална венска тромбоза</li> <li>• Тумори</li> <li>• Коагулопатија</li> <li>• Медикаменти/токсини</li> <li>• Sick cell disease</li> <li>• Nutcracker syndrome</li> </ul> |

### Идиопатска хиперкалциурија

Се смета дека 30% од децата со асимптоматска хематурија во основа имаат идиопатска хиперкалциурија. Хематуријата може да биде макроскопска или микроскопска, може да биде проследена со дизурични тегоби, болка, спазми на мочниот меур, поминување на

ситен песок [6]. Некогаш може да се јави само неодредена абдоминална болка, enuresis de novo, полакизурија, и сите овие симптоми се нарекуваат некалкулозни пореметувања асоцирани со идиопатска хиперкалциурија. Дијагнозата се поставува врз база на наголемена екскреција на калциум во урина ( $>4 \text{ mg/kg/die}$ ). Кај помали деца каде што колекцијата на 24 часовна урина е невозможно, се користат поединечни примероци на урина во кои се одредува концентрацијата на калциумот и креатининот и се калкулира сооднос калциум/креатинин. Овој сооднос варира во однос на возраста, расата и етницитетот и затоа е најдобро да постојат локални стандарди [21, 22]. Повеќето автори сметаат дека соодносот  $\text{Ca/Cr} > 0.20 \text{ mg/mg}$  ( $>0.58 \text{ mmol/mmol}$ ) кај поголемите деца е сугестивен за идиопатска хиперкалциурија. Генерално е прифатено дека постојат два типа на хиперкалциурија: апсортивна и ренална. Кај апсортивната хиперкалциурија постои зголемена интестинална апсорпција на калциумот што води до неголемена уринарна екскреција на истиот. Рестрикција на калциумот во исхраната води до нормализирање на калциуријата. Но оваа мерка не е прифатлива во детската возраст, заради потребата од адекватен внес на калциум за раст на коските. Висока хидрација и редукција на солта во исхраната се ефикасни мерки, а во одредени случаи и инхибитори на уринарната кристализација како што е калиум цитратот. Кај реналната хиперкалциурија постои уринарен губиток на калциум без оглед на количеството на внесениот калциум преку исхраната. Покрај општите мерки: висока хидрација, редукција на солта во исхраната кај реналниот тип ефикасно е и давање на хидрохлортијазид. Диференцијацијата на двете форми на хиперкалциурија е можна преку калциум лоадинг тест, при што калциуријата се детерминира во состојба по неколкудневна рестрикција на калциум во исхраната и после орално оптеретување со калциум. Неконтролирана хиперкалциурија води до појава на микрокристали и појава на јасна уrolитијаза. Во поретки случаи хиперкалциуријата може да се комплицира со нефрокалциноза [23, 24, 25].

### **Хеморагичен циститис**

Хеморагичен циститис е една од најчестите причини за негломеруларна хематурија во детската возраст и се јавува почесто кај девојчиња. Се работи за оштетување на епителот на мочниот меур и неговите крвни садови предизвикано од токсини, патогени организми,

зрачење, лекови или болест. Причинители на инфективен хеморагичен цистит се бактерии, габи, паразити и вируси. Инфекцијата е предизвикана од страна на *Escherichia coli* во над 80% од случаевите, а поретко се одговорни *Proteus sp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter*, *Adenovirus* итн. [26, 27]. Во одредени подрачја, Африка и Азија, *Schistosoma hematobium* е важен причинител за хематурија и протеинурија, која дава симптоми на дисфункција на дистален уринарен тракт и хронична бубрежна болест [28]. Клиничката слика се манифестира со симптоми на дистален уринарен тракт вклучувајќи макроскопска хематурија, која обично е терминална, и дизурични тегоби. Општата состојба кај децата е добра. Урината е крвава, а по повлекување на хематуријата може да биде матна. При преглед на истата може да се констатира позитивен нитритен и естеразен тест. Во седиментот на урината се среќаваат еритроцити кои се изоморфични како и присуство на бројни леукоцити. Биолошките параметри на инфламација се мирни. Во обработката е доволно да се направи ехосонографија на која се забележува задебелен и нерамен зид на мочниот меур. Третманот се состои во давање на уроантисептичен лек, од прв избор во Америка и западна Европа е котримоксасол, но заради резистенција на *E. Coli* во нашата средина лек од прва линија е нитрофурантоинот.

### **Nutcracker синдром**

Nutcracker синдром исто така може да предизвика негломеруларна хематурија, најчесто макрохематурија но може да се манифестира и само со микрохематурија. Овој синдром почесто се јавува кај азиската популација. Хематуријата се јавува како последица на компресија на левата ренална вена која поминува помеѓу горната мезентерична артерија и аортата, или вклетување на левата ренална вена помеѓу рбетниот столб и аортата состојба нарекувана како постериорен Nutcracker синдром. Овие деца се со астенична градба, хематуријата некогаш е пропратена со стомачна болка, и кај 30% од машките пациенти на левата страна е присутна варикоцела како последица на повратен притисок и дилатација на тестикуларна вена заради компресија на левата ренална вена [29, 30]. Во Јапонија и Кореа, опишан е голем процент на Nutcracker синдром при евалуација на хематурија кај деца, до 40% [31, 32]. Најчесто симптомите се повлекуваат со тек на време, што најчесто се должи на покачување на телесната тежина кај децата т.е таложеење

на ретроперитонеално масно ткиво. Оперативен или интраваскуларен третман ретко е потребен освен во случаи на изразена клиничка слика т.е јака болка, изразена хематурија, бубрежна инсуфициенција и неподобрување со конзервативен третман [33, 34].

### **Постинфективен гломерулонефритис (PIGN)**

Постинфективен гломерулонефритис претставува една од најчестите причини за гломеруларна хематурија во нашата средина [35, 36]. Болеста настанува како последица на претходна инфекција (вирусна или бактериска). Во нашата средина типичен претставник на PIGN е акутен постстрептококов гломерулонефритис (APSGN).

### **Акутен постстрептококов гломерулонефритис (APSGN)**

Болеста настанува после латентен период од 1-2 недели после горнореспираторна инфекција (фарингит, лакуарна ангина) предивникана од нефритоген сој на бетахемолитичен стрептокок од групата А. Инфекцијата може да биде локализирана и на кожата (импетиго, импетигинизиран скабиес) но тука латентниот период е подолг и обично изнесува 2-4 недели. Стрептококовиот фарингит е почест во зимските, додека пиодермијата во летните и раните есенски месеци. Полната клиничка слика се манифестира со макроскопска хематурија која се јавува во 30- 80% од случаевите (изгледот на урината е како чај или кока кола), едеми и хипертензија. Во урината се наоѓаат еритроцитни цилиндри и дизморфични еритроцити, исто така присутна е и протеинурија но обично не е од нефротски ранг. Потврда на дијагнозата е преку покачен титар на антистрептолизин О како и намалени вредности на C3 фракцијата на комплементот. Кај постпиодермен APSGN, ASO титарот не е сигнификантен, тука од корист е одредување на anti DNA-se B. Во секој случај сериското мерење на стрептококовите антитела е од голема корист за докажување на претходна инфекција предизвикана од стрептокок. Бубрежна биопсија ретко е индицирана кај пациенти со APSGN. Биопсијата е индицирана , на пример ако серумскиот комплемент е нормален при презентација на болеста или останува упорно снижен неколку месеци по дијагнозата. Исто така е индицирана ако се јавува рапидно влошување на бубрежната функција и постои сомнение за крешчен тен гломерулонефритис, состојба која бара потврда со биопсија. Светлосната микроскопска слика обично покажува дифузно пролиферативен гломерулонефритис, гломерулите се зголемени и покажуваат глобална

ендокапиларна хиперцелуларност. Во некои случаи може да постои само фокална ендокапиларна пролиферација или само мезангијална пролиферација. На директна имунофлуоресценција, се гледаат фини зрнести депозити на C3 и обично IgG во гломеруларните капиларните сидови како и во мезангиумот, наречено како „свездено небо“. C1q бојење, типично со низок интензитет, може да се забележи во приближно една третина од случаите. На електрон микроскопија се карактеристични големи субепителни електронски густы депозити со „грбав“ изглед. Третманот на APSGN е воглавно супортивен и се состои во рестриција на внес на течности и сол, доколку постои азотемија потребна е и рестриција на белковини во исхраната. Во третманот на циркулаторната конгестија и хипертензија од голема корист се диуретици како што е Фуросемид. Исто така во третманот на хипертензијата може да се користат и вазодилатори, антагонисти на калциумови канали како и АЦЕ инхибитори. Исходот на болеста е обично поволен доколку не поприми рапиднопрогресивен тек. После 1-2 недели доаѓа до нормализирање на едемскиот синдром и артеријална тензија, хематуријата некогаш може да потрае подолго но до крајот на првиот месец сите знаци на нефрот се повлекуваат. Доколку знаците на акутен нефрит перзистираат после првиот месец тогаш укажува на неточна дијагноза или на атипичен тек на болеста. Во многу мал процент (<1%) болеста поприма рапиднопрогресивен клинички тек, со создавање на полумесеци на гломерулот, а тоа клинички се манифестира со редукција на ГФР, азотемија, анемија. Вообичането исходот на болеста е поволен доколку не се работи за крешчентен нефрит. При долгорочно следење се регистрираат мал процент на уринарни абнормалности и хипертензија, додека прогресија во хронична бубрежна инсуфициенција е исклучително ретка во типичните случаи на болеста [37, 38].

### **ИгА нефропатија**

ИгА нефропатија претставува најчеста гломерулопатија во светот, нејзината инциденца варира од една популација до друга. Во земјите каде што оваа болест е повеќе застапена, кај 10-35% од пациентите со перзистентна микрохематурија, со ренална биопсија се докажува ИгА нефропатија [39, 40]. Опишана е и фамиларна појава на болеста кај оваа комплексна мултифакторијална болест [41, 42]. Децата со ИгА нефропатија најчесто имаат перзистентна микрохематурија со рекурентни напади на макрохематурија или само

асимптоматска хематурија без или со протеинурија. Обично епизодите на макрохематурија настануваат по горно – респираторна инфекција. Латентниот период е краток изнесува 1-3 дена, за разлика од акутниот постстрептококен гломерулонефрит [43, 44]. Во зависност од тежината на болеста, можна е појава на нефротски ранг на протеинурија, нефротски синдром, хипертензија и покачување на серумски креатинин. На бубрежна биопсија постои разноврсна хистолошка слика од минимални промени, фокален пролиферативен гломерулонефритис, дифузен мезангиопролиферативен гломерулонефритис, а многу ретко како крешчентен нефрит. Карактеристичен имунофлуоресцентен наод за болеста е дифузен ситно гранулиран депозит на ИгА во мезангиум, често пропратен и со депозит на ИгГ. Електронмикроскопски можат да се забележат густы мезангиумски депозити кои одговараат на исталожениот ИгА. Болеста има прогресивен тек кај 30-50% од пациентите, со споро навлегување во хронична бубрежна инсуфициенција по 10 и повеќе години од поставување на дијагнозата. Терапијата кај ИгА нефропатија е разноврсна, зависно од активноста на хистолошките лезии на ренална биопсија и според ризикот за прогресија кон хронична бубрежна инсуфициенција т.е според нивото на протеинурија. Терапија на избор се блокада на ренин ангиотензин системот, кортикостероиди, микофенолат мофетил и други имуносупресивни лекови. Во последните неколку години е забележано огромно зголемување на клиничките студии кај пациенти, главно возрасни, што кулминира со одобрување на два терапевтски агенси како што се спарстентан (не-имуносупресивен орален двоен ангиотензин рецептор II и блокатор на ендотелин рецептор) и орален буденозид со ослободување во црева [45, 46].

### **Henoch Schonlein пурпура (ИгА васкулитис)**

Henoch Schonlein пурпура претставува еден од најчестите васкулити во детската возраст. Во однос на патофизиологијата и имунолошките карактеристики имаат сличности со ИгА нефропатија, така да некои сметаат дека ИгА нефропатија е моносимптоматска форма на Henoch Schonlein пурпура, имено во сегашната номенклатура се повеќе се користи терминот ИгА васкулитис. Најчеста инциденца се јавува на возраст помеѓу 4-6 години, со лесна преминација кај машкиот пол [47, 48, 49]. Претставува мултисистемско нарушување која преобладајно ја зафаќа кожа, зглобови,

гастринтестинален тракт и бубрези. Болеста започнува после горно респираторна инфекција [50, 51]. Присутен е карактеристична палпабилен пурпурен раш воглавно локализиран на екстензорната страна на долните екстремитети, по глутеусите, и поретко на горните екстремитети. Може да се јави и артритис/артралгија и абдоминална болка. Пурпурата претставува мандаторен критериум за поставување на дијагноза со присуство на минимум еден од другите критериуми [52, 53]. Ренално зафаќање се јавува кај 20-55% од случаевите. Реналните манифестации може да бидат минирни – микрохематурија и субнефротски ранг на протеинурија или може да бидат тешки, како што се намалена бубрежна функција, нефротски синдром, нефритичен синдром или мешан нефротски нефритичен. Обично болеста има поволен тек и не бара третман. Доколку постои нефротски/нефритичен синдром потребно е да се администрираат антихипертензивни и диуретици. Кортикостероиди и циклофосфамид се индицирани кај крешчентен нефрит [54]. Ризикот за прогресија кон терминална бубрежна инсуфициенција е мал и претставува 1.2-1.8 % [55].

### **Системски еритемски лупус**

Системски еритемски лупус (СЛЕ) претставува комплексна хронична автоимуна болест со мултисистемско зафаќање предизвикана од продукција на автоантитела против сопствените антигени, формирање на имуни комплекси и имуна дисрегулација. Педијатрискиот СЛЕ претставува 10-20% од сите случаи со инциденца од 0.3-0.9 на 100.000. Постои изразита преваленција кај женскиот пол особено во пубертетска возраст [56, 57]. Се смета дека една половина од децата со СЛЕ развиваат нефропатија. Вообичаено нефропатијата настанува покасно во текот на болеста, но постојат ретки случаи кога лупусот иницијално се манифестира со нефропатија. Во јапонија преку редовни уринарни скрининзи детектирани се случаи на “silent lupus” чиј прв и единствен знак била микроскопска хематурија, што водело кон ренална биопсија и откривање на хистолошки лезии типични за СЛЕ. Не постои генерално прифатен концепт за етиопатогенезата на болеста, но се смета дека генетските детерминанти заедно со факторите на средината како и стекнатиот имунолошки дефект водат кон поликлонален Б клеточен одговор со продукција на бројни автоантитела насочени кон различни органи меѓу кои и бубрегот. Класификацијата на СЛЕ, одобрена од

Американски Колеџ за ревматологија (American College of Rheumatology ACR) во 1982 и ревидирана покасно е користена најмногу. Заради ниската сензитивност за детекција на ран СЛЕ, фомирани се алтернативни класификации од SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) и EULAR/ACR. Во 2020 година, ренална биопсија со наод на лупус нефритис класа III и IV и прусутво на антинуклеарни антитела се доволни да се постави дијагноза СЛЕ [58, 59, 60]. СЛЕ може да се манифестира со интермитентни или со перзистентни симптоми, зафаќање на еден или повеќе органи, и многу често со конституционални симптоми на треска (51%), малаксаност, анорексија и губиток на телесна тежина. Повеќето клинички манифестации се мукокутано зафаќање (80-96%) артритис (82%), ренална манифестација (50%) и хематолошки абнормалности (43-46%). Генерално, децата со СЛЕ имаат потешка болест од возрасните, со повеќе зафатени органи, повеќе лабораториски абнормалности и бараат честа употреба на имunosупресивни агенци [61]. Тежината на бубрежното засегање се проценува преку хистопатолошката анализа на бубрежното ткиво. Класификацијата на хистолошкиот наод се врши според World Health Organization classification, последно ревидирана 1996 година или со класификација според International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) ревидирана во 2018 година. Третманот зависи од хистолошката класификација и вклучува терапија на индукција и терапија на одржување, која се состои од кортикостероиди, алкилирачки агенци (орален и пулс циклофосфамид), антimalарични лекови, азатиоприн, микофенолат мофетил, калцинеурин инхибитори ритуксимаб, белимумаб идр [62, 63, 64].

#### **1.1.5 Клинички пристап кон дете со хематурија**

Дијагностичка обработка на пациент со хематурија се прави врз база на:

анамнеза,

клиничка слика,

физикален преглед,

преглед на урина,

фамилијарен скрининг за хематурија,

генетско тестирање

биохемиски, серолошки и имунолошки иследувања,

имицинг иследувања,

ренална биопсија, цистоскопија идр.

**Анамнезата** треба да биде детална за појавата на хематуријата, да се добие податок за изгледот на урината (кафеава урина, како кока кола, чај која индицира на гломеруларна хематурија или светло црвена боја на урина сугерира на негломеруларна хематурија). Се бара податок дали детето претходно имало респираторна инфекција, дали има знаци на уринарна инфекција т.е покачена температура, дизурија и болка во слабини, дали бил присутен кожен раш, податоци за траума, интензивен физикален напор, употреба на лекови и други субстанции, како и податок за сексуален однос кај адолесценти. Многу е важен и податокот за времето на појава на хематуријата во однос на мокрењето, дали е тоа на почетокот на мокрење, на крајот или трае за цел акт на мокрење. Фамилна анамнеза за присуство на други членови со хематурија, терминална бубрежна инсуфициенција, глувост, уrolитијаза, цисти во бубрези идр.

**Физикалниот преглед** вклучува мерење на телесна тежина и висина, мерење на артериска тензија, проценка за присуство на едеми, бледило, фебрилност, лумбална болка, присуство на кожен раш, хематоми, петехии, пурпура, знаци на артрит, присуство на абдоминална маса, хепатоспленомегалија, орални улцери и лимфаденопатија [65, 66, 67, 68].

**Преглед на урина** започнува со макроскопски преглед на свежо измокрена урина при што се проценува изгледот и бојата на урината. Потоа урината се прегледува со тест трака кој преставува најраспространет и најбрз тест за преглед на урина. Тест траките се многу сензитивни, откриваат и мали количини на крв во урина (дури и 150  $\mu\text{g/l}$  на слободен хемоглобин). Позитивна реакција се добива и во случај на хемоглобинурија и миоглобинурија. Лажно позитивна реакција се добива при случај на користење на некои лекови, бои и оксидирачки субстанции во урината, бактериска контаминација и оксалати. Лажно негативна реакција се добива кога специфичната тежина на урина е голема и при присуство аскорбиснка киселина во урина. Следен чекор во евалуација на хематуријата

е микроскопска анализа на седимент на урина. Вообичаено 10 мл урина се центрифугира на 1500 вртежи/мин во тек на 3-5 минути. Супернатантот се одстранува а седиментот се ресуспендира. Наод на 3 или повеќе еритроцити во видно поле е патолошки наод. Доколку се анализира нецентрифугиран примерок на урина, позитивен наод претставува повеќе од 5 еритроцити во микролитар на свеж нецентрифугиран среден млаз на урина.

Ако на мало зголемување се видат еритроцитни цилиндри тоа укажува на гломеруларна хематурија. Присуство на други целуларни елементи леукоцити и леукоцитни цилиндри се знак на уринарна инфекција. Со фазно контрастна микроскопија се проценува морфологијата на еритроцитите и доколку над 30% од еритроцитите се дизморфични со сигурност може да се поврди дека се работи за гломеруларна хематурија. Ако <10% од еритроцитите се дизморфични најверојатно хематуријата е од дистални уринарни патишта т.е негломеруларна хематурија [69, 70, 71, 72, 73]. Доколку хематуријата се јавува заедно со сигнификатнта протеинурија исто така сугерира на постоење на гломерулопатија. Протеинурија може да се детектира кај пациенти со макрохематурија но обично е помалку од 2+ (1 g/L) на тест трака. Кај пациенти со негломеруларна хематурија особено ако постојат симптоми на дистален уринарен тракт пропратени со температура непходно е да се побара бактериска, вирусна или паразитска етиологија. Во тој се случај се прават микробиолошки иследувања. Кај негломеруларна хематурија метаболен профил на урина е исто така неопходен бидејќи хиперкалциуријата е детектирана кај 10-30% на деца со изолирана микроскопска хематурија. [74, 75] SDS - PAG електрофореза како посебна метода овозможува сепарација на уринарните протеини при што се добива панорамски приказ на испитуваните фракции. Методата се базира на сепарација на уринарните протеини врз база на нивната молекуларна тежина [76, 77]. Уште цо 1988 Schiwara и Spiller покажуваат дека електрофорезата е корисна метода за диференцирање на хематурии [78]. Со имуноблот техника кај пациенти со негломеруларна хематурија докажале дека постои наголемена уринарна концентрација на еден мукопротеин наречен аполипопротеин A1 (APO A1) со молекуларна тежина од 28 KD. Кај пациентите со гломеруларна хематурија APO A1 бил отсутен на електрофореграмите.

**Фамилијарен скрининг** претставува клучен чекор на обработка на пациенти со перзистентна микрохематурија бидејќи фамилната хематурија е честа причина (30-50%) за хематурија кај децата [79]. Урината на родителите и други браќа и сестри се проверува со тест трака и доколку кај некој од родителите се докаже присуство на микрохематурија се поставува сомнение за фамилна хематурија која понатаму бара генетско испитување за докажување на релевантни мутации асоцирани со фамилна хематурија. Кај пациентите сомнителни за Алпорт синдром се прави и аудиометрија за да се детектира сензоринеурална глувост како и офталмолошки преглед [80].

### **Биохемиски и серолошки иследувања**

При обработка на пациенти со сомнителна гломеруларна патологија испитувањата се прошируваат со испитување на деградациони продукти, фактори на комплемент C3 и C4, антистрептолизински титар на антитела (ASO), анти антинуклерни антитела (ANA), анти ДНА антитела (dsDNA), анти неутрофилни цитоплазматски антитела (ANCA), имуноелектрофореза, маркери за вирусни хепатити, реума фактор, криоглобулини. Сепак лабораториските тестови во обработка на пациент со хематурија треба да бидат индивидуализирани на претходно добро земена историја на болеста и физикален преглед, со цел со минимално инвазивни тестови да се дојде побргу до етиолошката дијагноза на хематуријата [81].

### **Имицинг иследувања**

Најдостапна и најнеинвазивна метода за имицинг иследување на уринарент тракт претставува ехосонографија. Со таа метода може да се детектираат најразноврсни абнормалности на уринарниот тракт како што се уретерохидронефроза, уринарни калкулуси, нефрокалциноза, присуство на страни тела во мочен меур, диветикули, со помош на доплер техника докажување на Nutcracker phenomenon-от. Евалуација на паренхимот на бубрезите, големината на бубрезите и нивната ехогеност овозможува дистинкција меѓу акутно и хронично гломеруларно страдање. Ехосонографијата е релативно евтина метода, неинвазивна, можни се репетирачки испитувања бидејќи нема радијација. Несоработка на пациентот и обезност можат да бидат пречка за информативен ехосонографски преглед [82]. Други имицинг техники се компјутеризирана томографија (КТ) и магнетна резонанца кои се супериорни во приказ

на структурите на уринарниот тракт. Важен ризик фактор при реализација на КТ претставува експозиција на радијација, затоа неговата употреба треба да се лимитира само на случаи каде бенефитот го надминува ризикот од студијата. Во многу ситуации за да се добијат оптимални податоци потребно е да се даде интравенски контраст. Во поново време воведени се иновации за редукција на доза на радијација при компјутерска томографија. Интравенската пиелографија која порано беше многу често користена денес скоро и да не се користи заради висока радијациона и контрастна експозиција, нејзината улога е заменета со ехосонографијата и нуклеарна магнетна урографија. Иновативна метода претставува функционална магнетна урографија која овозможува анатомска и функционална проценка на уринарен тракт [83, 84, 85].

### **Ренална биопсија**

Индикација за ренална биопсија е сосема јасна доколку хематуријата е асоцирана со значајна протеинурија. Но доколку постои асимптоматска перзистентна микрохематурија ставовите се разликуваат од центар до центар. Во една анкета кај педијатриски нефролози во Северна Америка е констатирано дека само 5% практикуваат ренална биопсија кај деца со микрохематурија заради академски интерес, притисок од страна на родителите за да се добие егзактна дијагноза идр. Доколку микрохематуријата е асоцирана со значајна протеинурија, пореметување на бубрежната функција, хипертензија, системски симптоми (осип, артралгија, лимфаденопатија), глупост, позитивна фамилна историја тогаш изведувањето на реналната биопсија е сосема оправдана [86].

### **Цистоскопија**

Кај негломеруларна хематурија доколку се постави сомнение за патолошки супстрат на мочен меур или уретра придружено со дизурични симптоми, или ако со ултразвук се види туморозна маса тогаш е апсолутно индицирана цистоскопија. Кај децата се изведува многу ретко во дијагностичка обработка на хематурија [87, 88].

## 1.2 Фамилни хематурии / Алпорт синдром

### 1.2.1 Дефиниција на фамилни хематурии

Да се дефинира состојба на фамилна хематурија потребно е да се потврди постоење на микрохематурија кај повеќе членови на истото семејство, секој од нив тестиран најмалку два пати во различен временски интервал. Дијагностичката обработка на дете или млада особа со перзистентна микрохематурија нема да биде комплетна доколку не се прегледа прва утринска урина кај двајцата родители, браќата и сестрите. Урината се испитува микроскопски или со тест трака како рутинска процедура. Исто така многу важна е и деталната фамилна анамнеза. Фамилните форми на хематурија се честа причина за перзистентна микроскопска хематурија. Раното откривање преку фамилијарен скрининг е од особена важност. Фамилните хематурии обично се јавуваат во раното детство и продолжуваат до крајот на животот, и се карактеризираат со непредвидлив ризик за прогресија кон хронична бубрежна болест. Алпорт синдром и болеста на тенка базална мембрана се најчести причини за фамилна хематурија односно херeditарни нефрити. Тие претставуваат приближно 30-50% од сите деца со изолирана гломеруларна хематурија кои се упатуваат кај педијатриски нефролог за евалуација [89]. Фамилните хематурии кои се асоцирани со различни патогени мутации во гените на колаген тип 4 (*COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5*) познати се како Алпорт синдром а денес се користи нов поширок назив - Колаген тип IV асоцирани нефропатии.

Во синдромите на фамилни хематурии спаѓаат и други поретки кондиции како *CFHR5* нефропатија, автосомно доминантна макротромбоцитопенија, гломерулопатија асоцирана со депозиција на фибронектин, HANAC синдром и др.

*CFHR5* нефропатија, е предизвикана од дупликација на егзон 2 и 3 на *CFHR5* генот, се карактеризира со нормална гломеруларна базална мембрана но со изолирани C3 мезангијални депозити. Студии од фамилии со потекло од Кипар покажале дека пациентите со дупликација на егзоните 2-3 на *CFHR5* генот се презентираат со хематурија, протеинурија и хипертензија, и до 50% од нив прогредираат кон терминална бубрежна инсуфициенција во период од 10 години од поставување на дијагнозата [90].

Друга ретка причина за фамилна хематурија е автосомно доминантна макротромбоцитопенија, предизвикана од мутација на *MYH9* генот. Екстраренални симптоми се макротромбоцитопенија, сензорен губиток на слух, конгенитална катаракта и Döhle-ови телца во неутрофилите. Кај 30-70% од овие пациенти присутна е нефропатија инцијално презентирана како микрохематурија со протеинурија која се јавува покасно со прогресија на болеста, и со прогресија кон терминална бубрежна инсуфициенција во рана возраст [91].

Гломерулопатија асоцирана со депозити на фибронектин – се наследува автосомно доминантно со мутација на *FNI* генот. Клиничките карактеристики се исти како и кај сите форми на фамилни хематурии со микрохематурија, која понатаму прогредира со протеинурија, хипертензијаа и прогресија кон терминална бубрежна инсуфициенција од 2 – 6 декада на животот [92, 93].

HANAC синдром (hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms, and muscle cramps) е предизвикан од мутација во *COL4A1* генот и се опишува како базалопатија, која фенотипски се манифестира со автосомно доминантна хематурија, цистична бубрежна болест, интракранијални анеуризми и мускулни крампи [94, 95].

### **1.2.2 Генетска класификација и клинички карактеристики на Алпорт синдром /Тип IV колаген асоцирани нефропатии**

Тип IV колаген асоцирани нефропатии претставуваат спектар на заболувања кои опфаќаат: X врзан, автосомно рецесивен и автосомно доминантен Алпорт синдром, последниот порано познат како болест на тенка базална мембрана (TBMN). Сега е веќе познато дека болеста на тенка базална мембрана и Алпорт синдром имаат заедничка молекуларна генетска основа. Терминот болест на тенка базална мембрана потекнува од хистопатолошка карактеристика на ренална биопсија кај овие пациенти, односно гломеруларната базална мембрана е тенка и овие пациенти се презентираат со перзистентна микрохематурија, минимална или нормална протеинурија и нормална бубрежна функција [96].

Генетската класификација на Алпорт синдром/Тип IV колаген асоцирани нефропатии може да се дефинира во следните категории:

1. X врзан Алпорт синдром – мутација на *COL4A5* генот. Машките се хемизиготи додека женските индивидуи се хетерозиготи.
2. Автосомен Алпорт синдром - мутација на *COL4A3* или мутација *COL4A4*. Се дели на автосомен рецесивен (хомозигот или сложен хетерозигот) и автосомен доминантен Алпорт синдром (хетерозигот)
3. Дигеничен Алпорт синдром - мутација на *COL4A3* и мутација *COL4A4* или мутација на *COL4A5* и мутација *COL4A3/ COL4A4*.

Алпорт синдром претставува прогресивна херeditарна гломерулопатија асоцирана со ултраструктурни промени на гломеруларната базална мембрана, микрохематурија и протеинурија кои водат кон терминална бубрежна инсуфициенција. Дополнително присутни се и екстраренални манифестации како високо-фреквентна сензоринеурална глувост, и окуларни абнормалности.

Патогени варијанти во *COL4A5* генот, кој е лоциран на X хромозомот (X врзан Алпорт синдром - XLAS; хемизиготи машките или хетерозиготи женските индивидуи], како и биалелни или моноалелни варијанти на *COL4A3* или *COL4A4* генот (автосомно рецесивен Алпорт синдром - ARAS, автосомно доминантен Алпорт синдром - ADAS) се причина за овој спектар на заболувања. Хистопатолошкиот термин болест на тенка базална мембрана (TBMN) денес многу често се заменува со “автосомно доминантен Алпорт синдром” (ADAS) иако се уште се води дебата помеѓу различни автори. Дигеничен Алпорт синдром ги вклучува пациентите со мутации во два од *COL4A3*, *COL4A4* или *COL4A5* гените. Може да се наследи автосомно рецесивно (во транс позиција) – од нив 100% развиваат прогресивна гломерулопатија; и автосомно доминантно (во цис позиција) – од нив 20% прогредираат кон терминална бубрежна инсуфициенција [97, 98, 99, 100, 101, 102, 103].

Женските индивидуи, хетерозиготи за мутација на *COL4A5* генот, порано беа опишани како здрави носители, но денес се знае дека тие манифестираат широк спектар на клинички симптоми кои варираат од микрохематурија до тешка манифестација на Алпорт синдром. На возраст од 60 години, 15-30% од овие женски индивидуи развиваат

терминална бубрежна инсуфициенција, додека, екстрареналните манифестации се јавуваат кај 30% од нив [104].

## **2. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА**

Во Р.С. Македонија до сега не е направена студија за хематурија во детска возраст со цел да се даде јасен приказ за почестите причини и да се опишат нејзините клинички и биолошки карактеристики. Со оглед на фактот дека скоро сите пациенти со хематурија која перзистира подолго време се упатени на Клиника за детски болести студијата опфати голем број на деца кај кои е потврдена хематурија.

Потребно беше да се процени дијагностичката вредност на калциуријата и ехографскиот наод кај макроскопска и микроскопска хематурија исто така да се истражи дали има разлика во исходот кај овие две форми на хематурија.

Потребен е и алгоритам за дијагноза на хематурија кај деца кој ќе послужи за побрза и поефикасна обработка на овие пациенти и соодветна комуникација со терциерен центар. Посебен осврт се даде на рано откривање на фамилните форми на болеста и генетско тестирање кај тие пациенти со цел рано откривање на колаген тип IV асоцирани нефропатии.

### **3. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ**

1. Да се одредат демографските и клиничките карактеристики на децата со хематурија.
2. Да се дефинира етиологијата на хематуријата и дали етиологијата е во корелација со клиничко – биолошките карактеристики на детето.
3. Да се евалуира вредноста на калциурија кај деца со макро и микрохематурија.
4. Да се евалуира вредноста на ултразвучниот преглед кај деца со макро и микрохематурија.
5. Да се одреди исходот на хематуријата преку следење на бубрежната функција и перзистирање на хематурија и протеинурија во период минимум од една година и да се процени разлика во исход кај макро и микрохематурија.
6. Да се направи скрининг за хематурија кај сродници од прва линија и генетско тестирање за херeditарни форми на хематурија како и за ретки наследни болести кои може да се манифестираат со хематурија.
7. Да се креира оптимален дијагностички алгоритам за евалуација на хематурија кај деца.

## **4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ НА РАБОТА**

Студијата беше дизајнирана како ретроспективно – проспективна, во период од 1 јануари 2018 год до 30 јуни 2022 година.

Во студијата беа вклучени 441 пациенти на возраст од 0 до 18 години кои се лекувани амбулаторно во субспецијалистичка нефролошка амбуланта или хоспитално на оддел за нефрологија при Универзитетска Клиника за детски болести во Скопје, кај кои беше потврдено постоење на макроскопска или микроскопска хематурија.

Податоците од претходните години, ретроспективно се земени од електронскиот систем за амбулантски прегледи и од историја на пациент за болнички пациенти.

### **4.1 Групи на пациенти**

Пациентите се поделени во две групи:

#### **Група I: Пациенти со макрохематурија**

Деца кај кои се јавила видлива хематурија односно макрохематурија, урината била обоена кафеава, како чај, кока кола, светло црвена, темна црвена. Хематуријата потоа е потврдена со преглед на урина со дип стик и со микроскопски преглед на седимент на урина.

#### **Група II: Пациенти со микрохематурија**

Деца кај кои никогаш не била видена макрохематурија но со преглед на урина со дип стик потврдено е присуство на  $\geq 1$  крв и со микроскопски преглед на урина потврдено е присуство на повеќе од 5 еритроцити во видно поле во седимент на урина.

Дефиниција за потврда на хематурија беше  $\geq 1+$  крв на дип стик или наод на повеќе од 5 еритроцити во видно поле во седимент на урина.

### **4.2 Методи за дефинирање на етиологија на хематуријата:**

Кај сите пациенти се направени иследувања потребни за дефинирање на етиологијата на хематурија според индикација на педијатар нефролог.

- детална анамнеза за појавата на болеста и симптомите, со посебен осврт на фамилна појава на хематурија и други бубрежни болести во семејството

- физикален преглед (вклучувајќи мерење на телесна тежина, телесна висина, артериска тензија) и детекција на екстраренални знаци (глувост, окуларни промени, кожни промени, артрит, дизморфолошки стигмати итн)
- биохемиски лабораториски иследувања (крвна слика, уреа, креатинин, ац урикум, цистатин Ц, комплемент, протеинограм, липиден статус, електролити, антистрептолизински титар, автоантитела, Ц реактивен протеин идр)
- калкулирање на ГФР (Schwartz формула)
- преглед на урина (макроскопски, преглед со дипстик, микроскопски, морфологија на еритроцити, калциурија, урикозурија, оксалурија, цитратурија, протеинурија, брандова проба, SDS PAGE, тубулски маркери)
- уринокултура
- имицинг иследувања на уринарен тракт (ехографски преглед, нативна граfiја на уринарен тракт, компјутеризирана томографија, нуклеарна магнетна урографија идр)
- скрининг на членови на семејството за постоење на хематурија и аномалија на уринарен тракт
- аудиолошки преглед
- офталмолошки преглед
- генетско тестирање во случај на постоење на хематурија кај друг член на семејството, при сомнение за Алпорт синдром и при сомнение за ретка наследна болест
- бубрежна биопсија
- цистоскопија

Кај двете групи се направи споредба меѓу себе во однос на калциурија, наод на ултразвучен преглед и исход.

Калциурија се одредуваше во примерок на урина или во 24 часовна урина. Хиперкалциурија се сметаат вредности на калциум/креатинин сооднос во примерок на урина за деца под 1 година  $>2.2$  ммол/ммол, за деца од 1-2 год  $>1.5$  ммол/ммол, за деца од 2-3 год  $>1.4$  ммол/ммол, за деца од 3-5 год  $>1.1$  ммол/ммол, за деца 5-7 год  $>0.8$  ммол/ммол и за деца над 7 год  $>0.7$  ммол/ммол или вредност  $>4$  мг/кг тт во колекција на 24 часовна урина.

Ехосонографски преглед на уринарен тракт претставува основна метода за евалуација на деца со суспектни ренални анатомски и функционални пореметувања, Со оваа метода се евалуира:

- Бубрег (позиција, големина, форма, број, аномалии, ехогеност на кортекс и медула, фокални промени во паренхимот и собирниот систем на бубрегот),
- Мочен меур (проценка на зидот, обликот, исполнетост, аномалии, празнење).

Ехографски преглед на уринарен тракт се категоризираше во два модалитети:

- нормален ехографски наод и
- абнормален ехографски наод на уринарен тракт.

Протеинурија се одредуваше на следниве начини:

Квалитативно одредување на протеинурија со тест траки се градираше: негативен наод 0, траг +-, 1+, 2+, 3+

Квантитативно одредување на протеинурија се одредуваше на два начини:

- во примерок на урина како сооднос протеин/ креатинин (мг/ммол) при што за нормален наод се смета  $<20$  мг/ммол, блага до умерена протеинурија 20-200 мг/ммол, додека нефротски ранг на протеинурија се смета за сооднос  $>200$  мг/ммол или
- во колекција на 24 часовна урина при што за нормални вредности се земаат вредности до 150 мг/24 часа. Нефротски ранг на протеинурија ќе биде дефинирана  $>$  од 50 мг/кг/дневно.

Со помош на SDS-PAGE и сепарација на уринарните протеини со метод на елетрофореза се одредуваше потеклото на протеинуријата. Со оваа метода се прави типизирање на протеинуријата, дали се работи за гломеруларна, тубуларна или мешана протеинурија. Одредувањето на протеини во урина кога тоа беше возможно се одредуваше во прва утринска урина за да се избегне ефектот на ортостатизам.

Исходот се процени преку одредување на бубрежна функција и перзистирање на хематурија и протеинурија после минимален период од една година од првата евалуација на пациентот.

Хронична бубрежна болест беше дефинирана како ГФР (гломеруларна филтрациона рата)  $< 89 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  во две последователни мерења.

Бубрежна функција односно гломеруларна функција се одредуваше преку вредностите на серумски креатинин и калкулирање на гломеруларна филтрациона рата според Schwartz-ова формула.

$$\text{eGFR} = \text{TB} \times 0,413 / \text{серумски креатинин (mg/dl)}$$

Кај сите пациенти со недефинирана етиологија на перзистентна хематурија се спроведе фамилијарен скрининг за хематурија. Во случаите каде се потврди фамилијарна форма на хематурија и кога постоеше сомнение за Алпорт синдром или други ретки ренални болести се екстрахира ДНА за понатамошно генетско иследување – секвенционирање на целиот егзом, односно одредување на мутации во колагенски гени како и гени на други ретки наследни заболувања кои може да се манифестираат со хематурија.

Родителите на децата кај кои се потврди постоење на хематурија или протеинурија беа упатени на адултен нефролог за понатамошна обработка и третман.

Генетските иследувања се изработија во Минхен, Р Германија во Институт за хумана генетика, Технички Универзитет. Генетското тестирање опфаќаше секвенционирање на целиот егзом.

Беше побарана информирана согласност од сите пациенти за екстракција на ДНА од крвта земена при венепункција за рутинска лабораториска обработка. Согласно за

изведување на овие анализи е добиена и од Етичката комисија при Медицински Факултет во согласност со Хелсиншката декларација.

### **Собирање на податоци**

За потребите на студијата беше направена дата база за собирање на податоци која ги опфаќаше следните варијабли: име и презиме на испитаникот, возраст при дијагнозата, пол, етницитет, фамилна историја, етиологија на хематурија, вид на хематурија, калциурија, ехографски наод, бубрежна функција, протеинурија, исход, генетски наод.

### **4.3 Критериуми за вклучување во студијата:**

- потврдена хематурија,
- соодветна медицинска документација,
- согласност за изведување на клинички и генетски испитувања.

### **4.4 Критериуми за исклучување од студијата:**

- пациенти кои што имаат рабдомиолиза, хемолиза,
- некомплетна медицинска документација,
- недобивање на согласност за изведување на клинички и генетски испитувања.

## 5. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

Статистичката анализа на податоците беше направена со статистички софтвер R верзија 4.5.2.

Категоричните варијабли беа прикажани како броеви и проценти, а континуираните како средни вредности со стандардни отстапувања  $\pm$  SD или медијани (IQR) според нормалноста оценета со Shapiro–Wilk тест.

За споредби помеѓу моментот на дијагнозата и следењето, нормално распределените спарени континуирани податоци беа анализирани со користење на спарениот t-тест, додека ненормално распределените или редните спарени податоци беа оценети со користење на Wilcoxon matched-pairs signed rank test. Ефективноста на спарувањето беше испитана со користење на Spearman's rank correlation coefficient, со дефинирани коефициенти на корелација и соодветни p-вредности.

Асоцијациите помеѓу независните бинарни варијабли беа оценети со користење на Pearson's chi-square тест со корекција на континуитет на Yates'; Fisher-овиот егзактен тест беше користен кога очекуваните броеви на клетки беа мали. Јачината на поврзаноста помеѓу бинарните варијабли беше квантифицирана со користење на коефициентот фи ( $\phi$ ). Промените во спарените категорични исходи со две категории беа оценети со користење на точниот McNemar тест. За спарени категорични исходи со повеќе од две категории, симетријата помеѓу дијагнозата и следењето беше оценета со помош на тестот McNemar-Bowker. За значајни спарени категорични промени, дискордантните парови беа квантифицирани и спарени коефициенти на веројатност со 95% интервали на доверба беа пресметани за да се опише насоката и големината на промената. За споредба на континуирани варијабли меѓу две независни групи со ненормална распределба беше користен Mann–Whitney U тест. За споредба на континуирани варијабли меѓу повеќе независни групи беше користен Kruskal–Wallis тест, а за идентификација на конкретните значајни разлики меѓу групите беше применет Dunn post hoc тест со Bonferroni корекција.

Сите статистички тестови беа двострани, а p-вредност  $< 0,05$  се сметаше за статистички значајна.

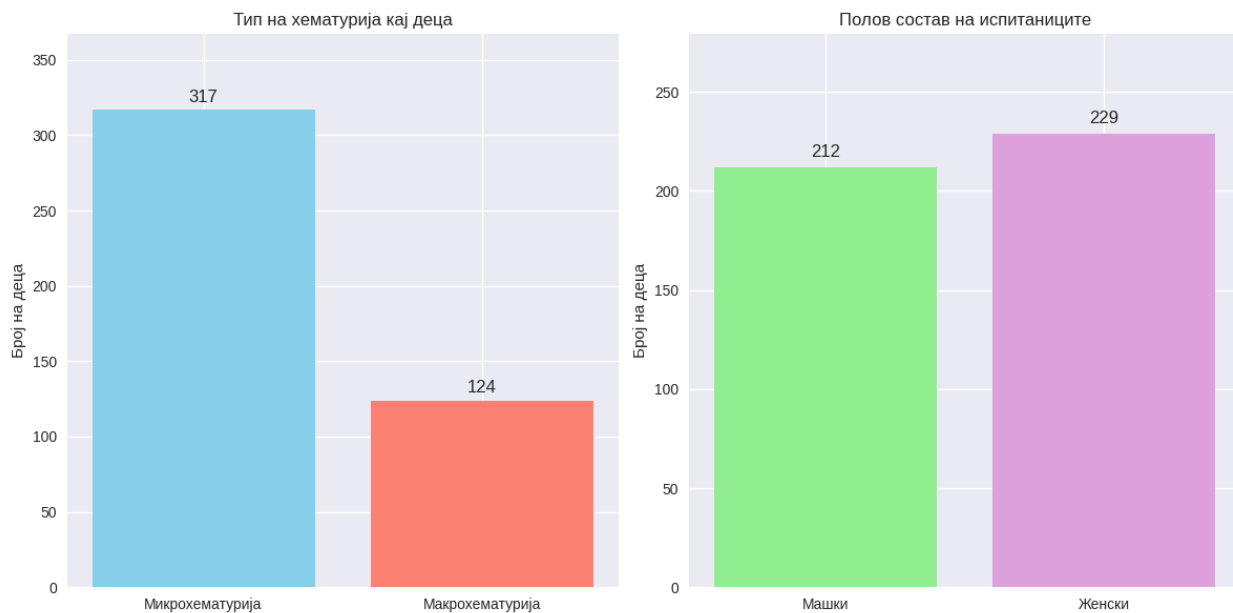
## 6. РЕЗУЛТАТИ

Во оваа ретроспективно проспективна студија се опфатени 441 пациенти со хематурија од најразновидна етиологија кои беа иследувани во нефролошкиот оддел/амбуланта во периодот 2018-2022 година. Кај нив се анализирани демографските, клиничките и биолошките карактеристики, кај дел од нив е направен фамилијарен скрининг за хематурија, генетско тестирање како и следење на исходот на болеста.

### 6.1 Демографски карактеристики на испитуваната група

Испитуван е примерок на 441 деца со хематурија од кои 317 (72%) деца имаа микрохематурија, додека 124 (28%) деца имаа макрохематурија.

**Половата структура** на испитаниците ја сочинуваат 212 (48%) пациенти од машки пол и 229 (52%) пациенти од женски пол, соодносот машки : женски е приближно 0.91: 1. Резултатот не покажа статистички значајно отстапување од еднаквоста ( $\chi^2(1) = 0,82$ ,  $p = 0,366$ ), што укажува дека соодносот на машки и женски во групата на испитаници не е статистички значајно.



**Графикон 6.1** Дистрибуција на хематурија според пол и тип на хематурија

При анализата на видот на хематурија според полот, кај машките пациенти 142 беа со микрохематурија а 70 со макрохематурија, додека кај женските пациенти 175 беа со микрохематурија и 54 со макрохематурија.  $\chi^2$ -квадрат тестот со Yates' корекција на континуитет беше користен за да се процени дали распределбата на микрохематуријата и макрохематуријата се разликува значително помеѓу машките и женските деца. Тестот покажа статистички значајна поврзаност помеѓу типот на хематурија и полот ( $\chi^2(1) = 4,53$ ,  $p = 0,033$ ). Кај лицата со микрохематурија, 44,6% биле машки и 55,4% биле женски деца, додека во групата со макрохематурија, 56,5% биле машки и 43,5% биле женски. Иако ова поместување во пропорциите достигна статистичка значајност, големината на ефектот е мала (Cramer's  $V = 0,11$ ), што укажува дека полот објаснува само мал дел од варијацијата во типот на хематурија.

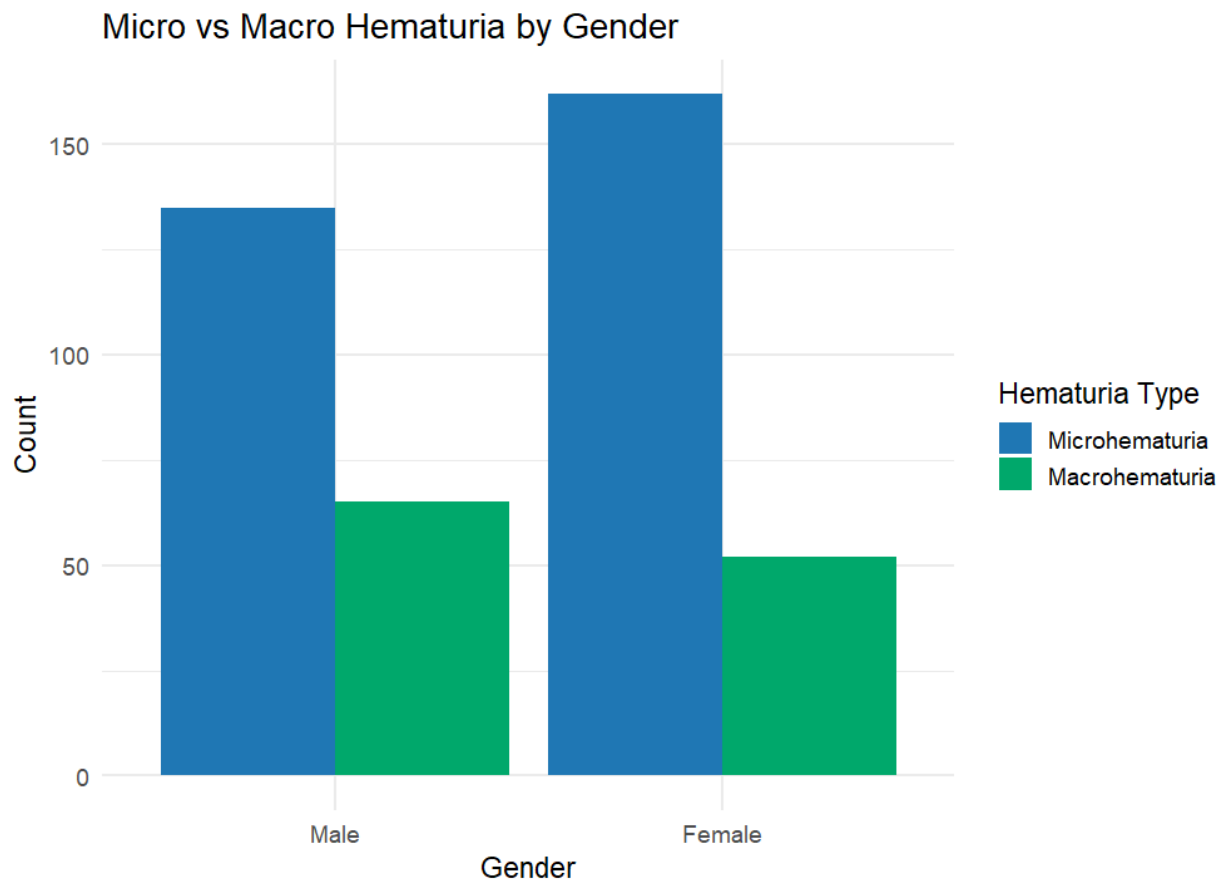
**Табела 6.1** Дистрибуција на видот на хематурија кај двата пола

|               | Микрохематурија | Макрохематурија | Микрохем % | Макрохем % |
|---------------|-----------------|-----------------|------------|------------|
| <b>Машки</b>  | 142             | 70              | 44.62025   | 56.45161   |
| <b>Женски</b> | 175             | 54              | 55.37975   | 43.54839   |
| <b>Вкупно</b> | 317             | 124             |            |            |

Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction

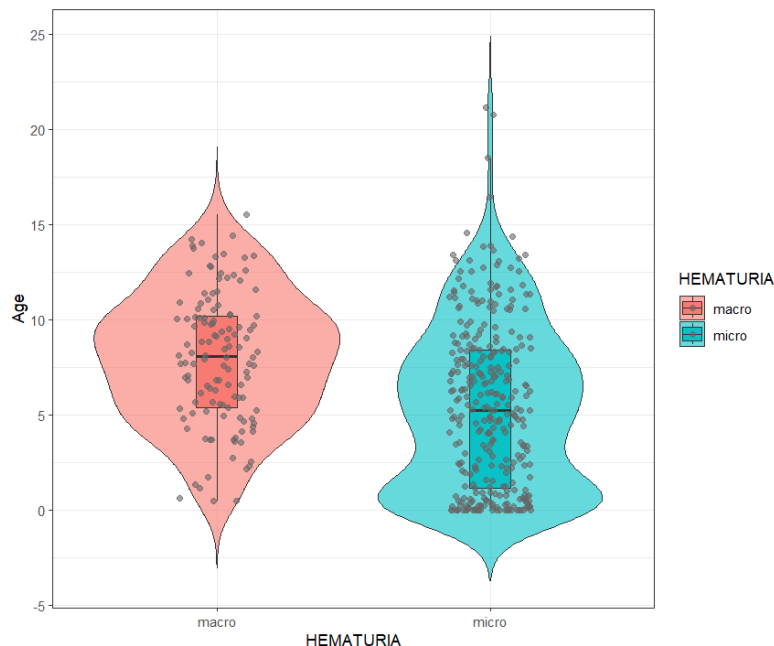
$\chi^2 = 4.5319$ ,  $df = 1$ ,  $p\text{-value} = 0.03327$

Cramer's  $V = 0.11$



**Графикон 6.2** Дистрибуција на видот на хематурија кај двата пола

Анализата на типот на хематурија според **Возраст** покажа дека децата со макроскопска хематурија биле постари, со просечна возраст од  $7,95 \pm 3,46$  години (медијана 8,06; IQR 5,35–10,2) во споредба со  $5,44 \pm 4,36$  години (медијана 5,21; IQR 1,13–8,41) кај оние со микроскопска хематурија. Распределбата по возраст беше ненормална (Shapiro-Wilk  $W = 0,96$ ,  $p = 1,35 \times 10^{-9}$ ). Wilcoxon rank-sum тестот покажа значајна разлика во возраста помеѓу групите ( $W = 26.789$ ,  $p = 3,0 \times 10^{-9}$ ), што укажува дека макроскопската хематурија има тенденција да се јавува на постара возраст во споредба со микроскопската хематурија.

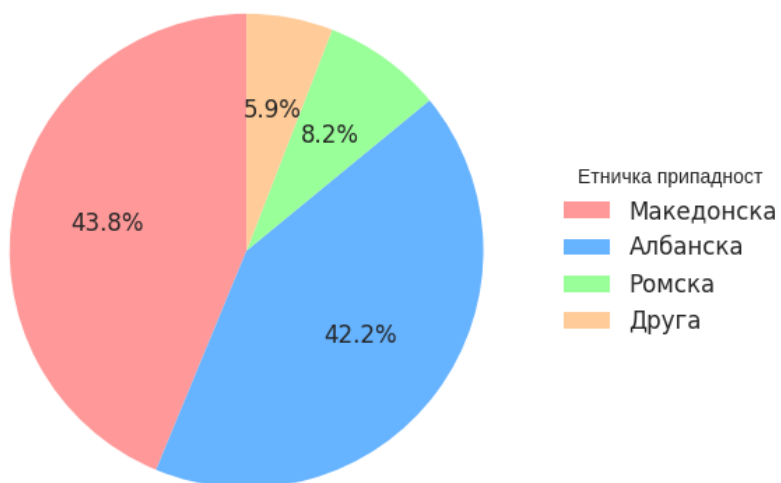


**Графикон 6.3** Возраст кај децата со двата типа на хематурија

Испитуваната група беше анализирана и според **Етницитет** – Македонци, Албанци, Роми и друга етничка припадност. Во категоријата друга етничка припадност – се ставени пациенти со помал процент на застапеност како што се Турци, Срби, Бошњаци и Македонски муслимани.

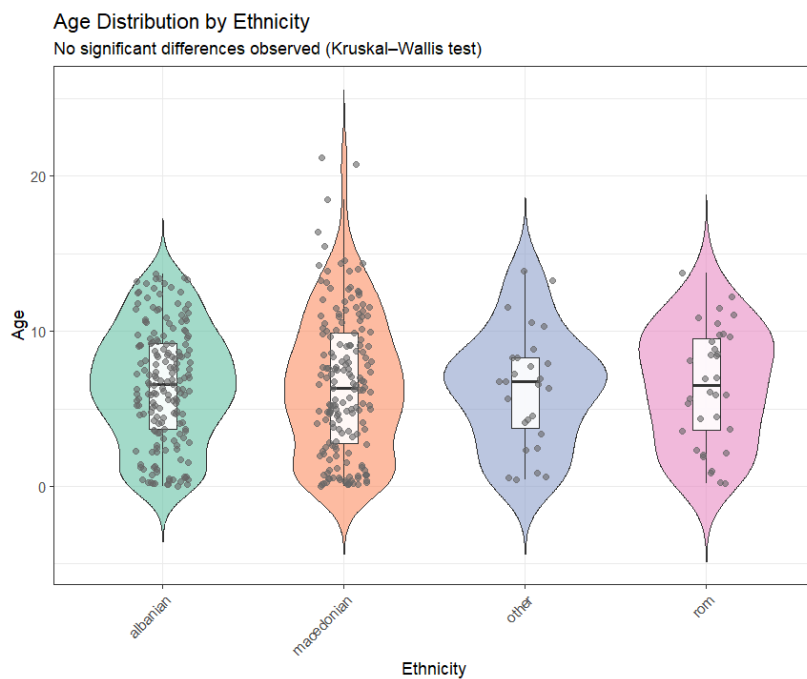
Во нашата група на испитаници беа вклучени 193 деца од Македонска етничка припадност, 186 деца од Албанска етничка припадност, 36 деца од Ромска и 26 деца од друга етничка припадност.

#### Распределба на пациенти според етничка припадност



**Графикон 6.4** Распределба на пациенти според етничка припадност

Дистрибуцијата на возраста според етничка припадност на пациентите е прикажана на графикон 6.5. Статистичката анализа со Kruskal – Wallis тестот не покажа значајна статистичка разлика на возраста помеѓу етничките групи на пациентите.



**Графикон 6.5** Дистрибуцијата на возраста според етничка припадност

Во однос на типот на хематурија, направената статистичка анализа покажа статистички значајна поврзаност помеѓу етничката припадност и типот на хематурија ( $\chi^2(3) = 21,75$ ,  $p = 7,36 \times 10^{-5}$ ).

Кај пациентите со микрохематурија, 42,9% беа Албанци, 46,7% Македонци, 4,4% Роми и 6,0% од други етнички групи, додека во групата со макрохематурија распределбата се помести на 40,3% Албанци, 36,3% Македонци, 17,7% Роми и 5,6% други.

Големината на ефектот е мала до умерена (Cramer's  $V = 0,22$ ), што укажува дека етничката припадност значително придонесува, иако не силно, кон разликите во типот на хематурија.

Тестовите за парна пропорција со Bonferroni корекција покажаа дека пациентите Роми значително се разликуваат од пациентите Албанци ( $p = 0,0008$ ) и од пациентите Македонци ( $p = 7,2 \times 10^{-5}$ ) во распределбата на микрохематурија наспроти макрохематурија. Не се забележани значајни разлики помеѓу пациентите од Албанска и Македонска националност ( $p = 1,00$ ), помеѓу пациентите од Албанска и друга националност ( $p = 1,00$ ), или помеѓу пациентите од Македонска и друга националност ( $p = 1,00$ ), додека споредбата помеѓу пациентите од Ромска и друга националност се приближни, но не достигна статистичка значајност ( $p = 0,097$ ).

Генерално, поврзаноста помеѓу етничката припадност и видот на хематурија е првенствено предизвикана од непропорционално повисоката стапка на макрохематурија кај пациентите од ромска националност.

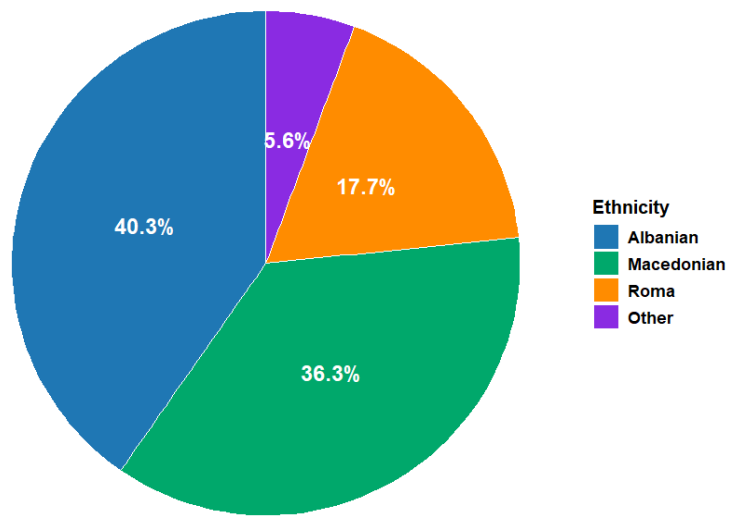
**Табела 6.2** Дистрибуција на типот на хематурија според етничката припадност

| Етницитет | Микро хематурија | Макро хематурија | Вкупно | Микрохематурија (%) | Макрохематурија (%) |
|-----------|------------------|------------------|--------|---------------------|---------------------|
| Албанци   | 136              | 50               | 186    | 42.902208           | 40.322581           |
| Македонци | 148              | 45               | 193    | 46.687697           | 36.290323           |
| Роми      | 14               | 22               | 36     | 4.416404            | 17.741935           |
| Други     | 19               | 7                | 26     | 5.993691            | 5.645161            |

Pearson's Chi-squared test ,  $\chi^2 = 21.749$ ,  $df = 3$ ,  $p\text{-value} = 7.355e05$

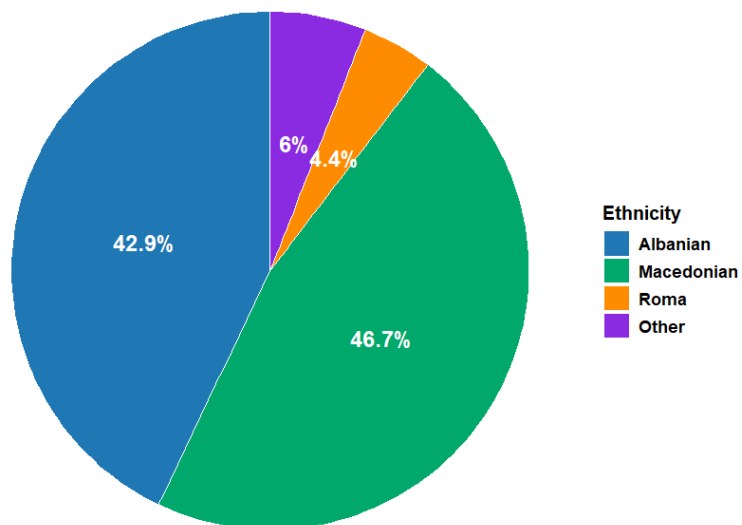
Cramer V 0.2221

**Ethnicity Distribution — Macrohematuria**



**Графикон 6.6** Дистрибуција на етницитет кај макрохематурија

**Ethnicity Distribution — Microhematuria**



**Графикон 6.7** Дистрибуција на етницитет кај микрохематурија

Појавата на симптоми кај микро и макрохематурија е прикажана на Табела 6.3.

Како што може да се види треска и дизурични симптоми почесто се јавуваат кај микрохематурија во склоп на уринарни инфекции проксимални и дистални, додека едеми и хипертензија се јавуваат почесто кај макрохематурија во склоп на клиничка слика на акутен гломерулонефритис. Артритис и кожен раш е констатиран кај 4 пациенти со Purpura Henoch Schonlein и кај едно дете со системски лупус еритематодес. Кај четворица пациенти со Алпорт синдром беше присутен намален слухот додека кај тројца од нив беа утврдени окуларни промени и намален вид.

**Табела 6.3** Појава на симтоми кај двата типа на хематурија

| Симптом                  | Присутен<br>микрохематури<br>ја<br>(n, %) | Отсутен<br>микрохематури<br>ја<br>(n, %) | Присутен<br>макрохематури<br>ја<br>(n, %) | Отсутен<br>макрохематури<br>ја<br>(n, %) |
|--------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Треска</b>            | 144 (49.1%)                               | 147 (50.5%)                              | 9 (7.3%)                                  | 113 (92.7%)                              |
| <b>Дизурија</b>          | 59 (19.5%)                                | 233 (80.5%)                              | 17 (13.7%)                                | 105 (86.3%)                              |
| <b>Едеми</b>             | 23 (7.6%)                                 | 269 (92.4%)                              | 57 (46.0%)                                | 65 (54.0%)                               |
| <b>Хипертензи<br/>ја</b> | 13 (4.3%)                                 | 279 (95.7%)                              | 51 (41.1%)                                | 71 (58.9%)                               |
| <b>Артрит</b>            | 4 (1.3%)                                  | 288 (98.7%)                              | 1 (0.8%)                                  | 121 (99.2%)                              |
| <b>Кожен раш</b>         | 4 (1.3%)                                  | 288 (98.7%)                              | 6 (4.8%)                                  | 116 (95.2%)                              |
| <b>Намален<br/>вид</b>   | 3 (1.3%)                                  | 290 (98.7%)                              | 0 (0.0%)                                  | 122 (100.0%)                             |
| <b>Намален<br/>слух</b>  | 4 (2.0%)                                  | 289 (98.0%)                              | 0 (0.0%)                                  | 122 (100.0%)                             |

## 6.2. Етиологија на хематурија

Сите испитаници беа групирани според етиологијата на хематурија, поделени во неколку дијагностички групи. Најголем број на пациенти се дијагностицирани како акутен пиелонефритис (136 пациенти), проследени со групата на непозната етиологија (90 пациенти) и COL4 асоцирана нефропатија (59 пациенти). Значаен број се забележува и кај акутен постстрептококен гломерулонефрит APSGN (56 пациенти), додека останатите дијагнози се застапени во помал број на случаи: циститис акута (13), гломерулонефритис (16), конгенитална аномалија на уринарен тракт (13) и ректи наследни заболувања (4). Кај двајца пациенти кои во оваа табела се прикажани во групата на акутен пиелонефрит и останати дијагнози подоцна се потврдени како пациенти со позитивен генетски наод за COL4 асоцирана нефропатија. Додека двајца пациенти со цистинурија се групирани во групата пиелонефритис и уролитијаза, заради тоа што точната дијагнозата е поставена покасно.

Пациентите од групата ретки наследни заболувања се прикажани на табела 6.4. Нивната детална историја и клиничка манифестација е опишана во делот дискусија.

**Табела 6.4** Приказ на пациентите со ретки наследни болести

| Иницијали | Дијагноза                     | Генетска мутација                     | Ренална функција | Кл презент                   |
|-----------|-------------------------------|---------------------------------------|------------------|------------------------------|
| A.C       | Hyperoxaluria primaria type 1 | AGXT gene<br>c.508G>A<br>p. Gly170Arg | нормална         | Уролитијаза<br>Циститис      |
| C.A       | Cystinuria                    | SLC3A1 gene                           | нормална         | Пиелонефритис<br>Уролитијаза |
| E.C       | Cystinuria                    | SLC3A1 gene                           | не се следи      | Уролитијаза                  |
| A.C       | Cystinuria                    | SLC3A1 gene                           | не се следи      | Уролитијаза                  |
| M.C       | Cystinuria                    | SLC3A1 gene                           | нормална         | Пиелонефрит<br>Уролитијаза   |
| Ф.Н       | Sclerosis tuberosa            | TSC/PKD1 gene                         | не се следи      | Цисти на<br>бубрези          |

Во групата на гломерулонефритис се опфатени пациенти со хроничен гломерулонефрит од различна етиологија: ИгА васкулитис нефритис (Purpura Henoch Schonlein Nephritis), ИгА нефропатија, лупус нефритис, хроничен гломерулонефрит од непозната етиологија, хемолитичен уремичен синдром – типична и атипична форма и С3 гломерулонефритис. Бројот на пациенти е прикажан во табела 6.5 додека некои од нив се опишани во краток синпсис во делот дискусија.

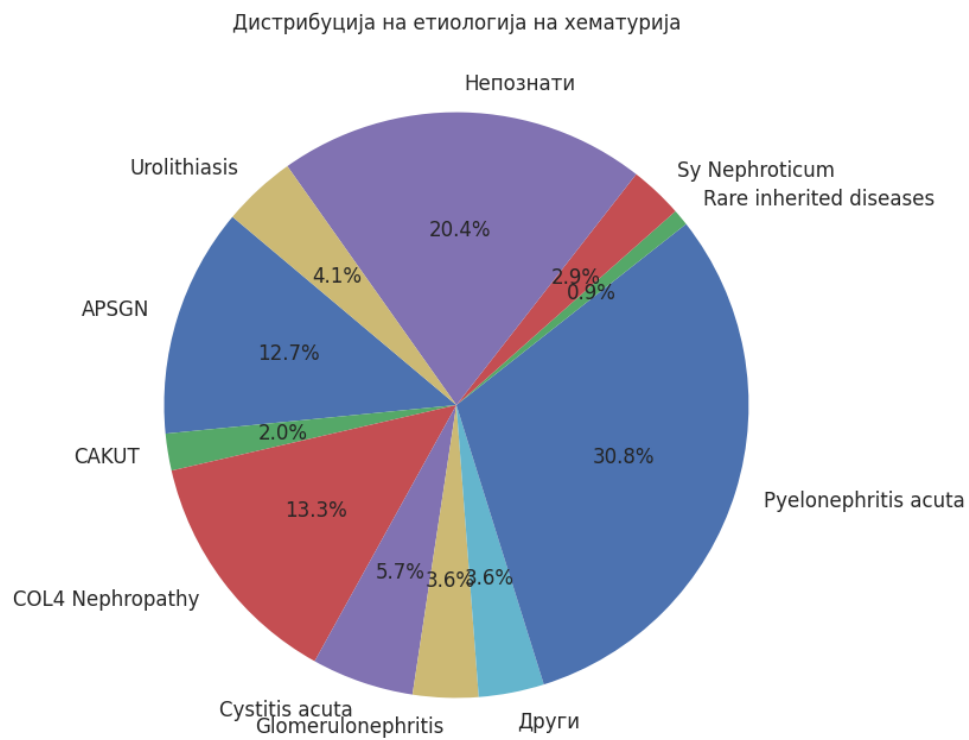
**Табела 6.5** Приказ на пациентите со гломерулонефритис

| Дијагноза               | Број на пациенти |
|-------------------------|------------------|
| ИгА васкулитис нефритис | 4                |
| ИгА нефропатија         | 3                |
| Лупус нефритис          | 1                |
| ХУС типичен             | 5                |
| ХУС атипичен            | 1                |
| С3 гломерулонефритис    | 1                |
| Непозната етиологија    | 1                |

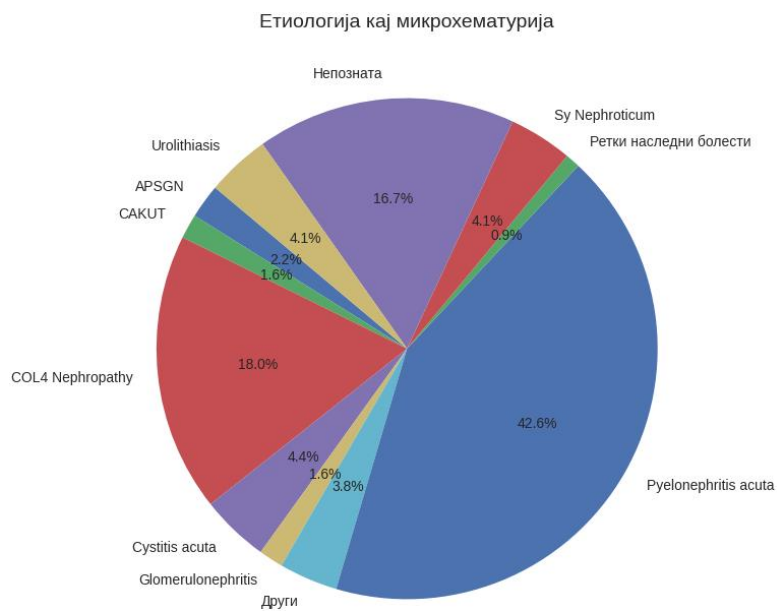
Во други заболувања се опфатени заболувања кои ретко се среќаваат во нефролошката пракса но сепак биле етиолошки причинител за хематурија како што се гастроентероколитис, траума, фимоза, Nutcracker syndrome, Angina lacunaris, Vomitus, тубулоинтерстицијален нефритис, септикемија, инфекциозен гломерулонефритис, и трансплантација на бубрег.

За одвојување од оваа група е пациентката со акутен тубулоинтерстицијален нефритис предизвикан од инфекција со Parvovirus, кој се манифестираше со клиничка слика на неолигурична акутна бубрежна инсуфициенција и знаци на тубуларно оштетување. На ренална биопсија се потврди дијагнозата, вирусни инклузии телца беа видени на електрон микроскопија. Пациентката се третираше со краток кортикостероиден режим и дојде до комплетна резолуција на бубрежната функција.

Двајца пациенти со инфекциозен гломерулонефритис се презентираа во склоп на инфекција со Influenza B вирусот. Клинички презентирани со макрохематурија и лесни едеми.



**Графикон 6.8** Дистрибуција на етиологија на хематурија



**Графикон 6.9** Дистрибуција на етиологија кај микрохематурија



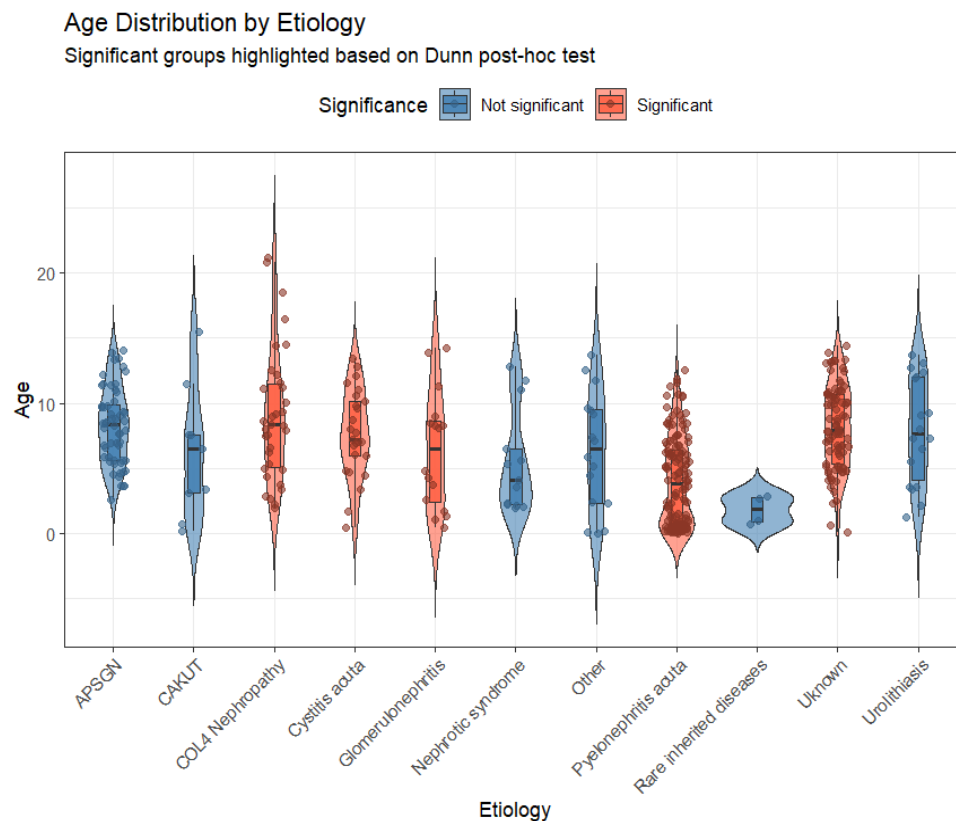
**Графикон 6.10** Дистрибуција на етиологија кај макрохематурија

Двата круг-дијаграми ја илустрираат разликата во етиологијата помеѓу макрохематурија и микрохематурија: кај макрохематурија најголем удел имаат APSGN и непозната етиологија, проследени со гломерулонефритис и циститис акута, што укажува на доминација на акутни гломеруларни заболувања и недијагностицирани случаи; додека кај микрохематурија доминираат пиелонефритис акута и COL4 асоцирана нефропатија, со значителен број и кај непозната етиологија, што ја нагласува поврзаноста со инфективни состојби и наследни нефропатии; оваа споредба покажува дека двата типа хематурија имаат различен патогенетски профил и клиничка значајност.

Дистрибуција на возраста на пациентите според етиологија е прикажана на графикон 6.11

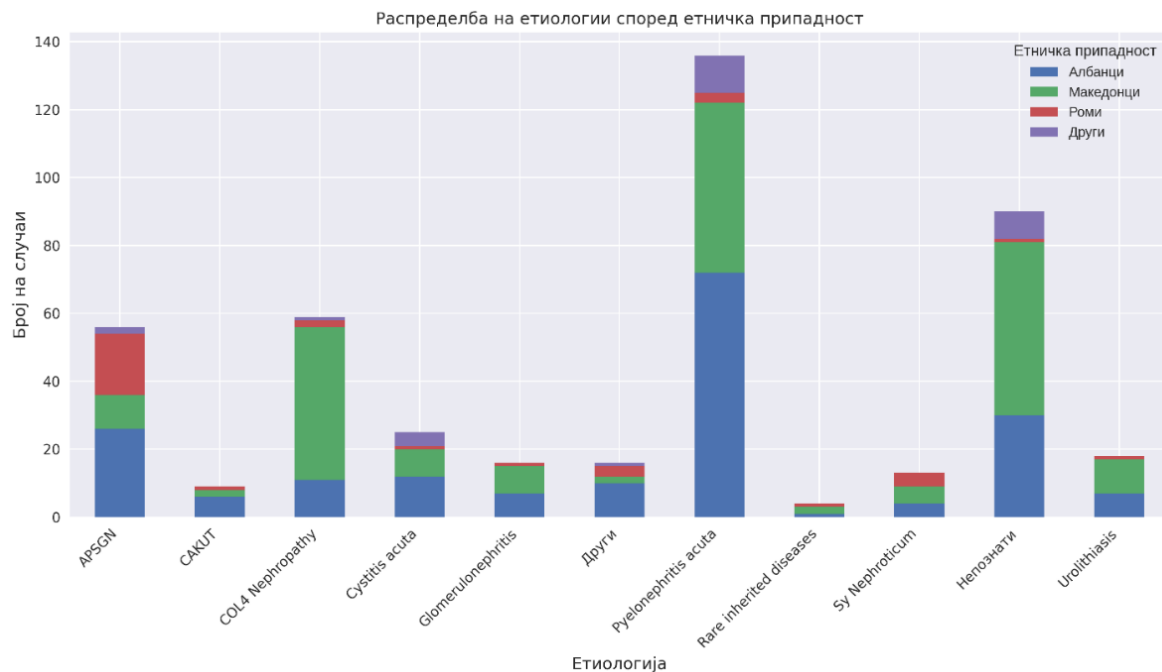
Kruskal – Wallis тестот откри значајни разлики во возраста низ етиолошките категории ( $\chi^2 = 94,50$ ,  $df = 10$ ,  $p = 6,83 \times 10^{-16}$ ), што укажува на значителни варијации во возрасната распределба кај пациенти со различни дијагнози.

Најголемите и најконзистентни разлики се јавуваат пиелонефритис акута, кој беше поврзан со значително помлада возраст во споредба со APSGN, COL4 асоцирана нефропатија, цистит акута, гломерулонефритис и неколку други групи. Уролитијазата, исто така, значително се разликуваше од пиелонефритис акута, што ја одразува нејзината поголема средна возраст. Свкупно, наодите укажуваат дека специфичните етиологии - особено пиелонефритис акута и уролитијаза - се силно зависни од возраста, додека повеќето други дијагностички категории покажуваат преклопувачки возрастни распределби.



**Графикон 6.11** Дистрибуција на возраст на пациенти според етиологија

Следната обавотка на етиологијата на хематурија беше направена според етничката припадност на пациентите, дистрибуцијата на пациентите е прикажана на графикон 6.12 и табела 6.6



**Графикон 6.12** Распределба на етиологии по етнични групи

**Табела 6.6** Распределба на етиологии по етнични групи

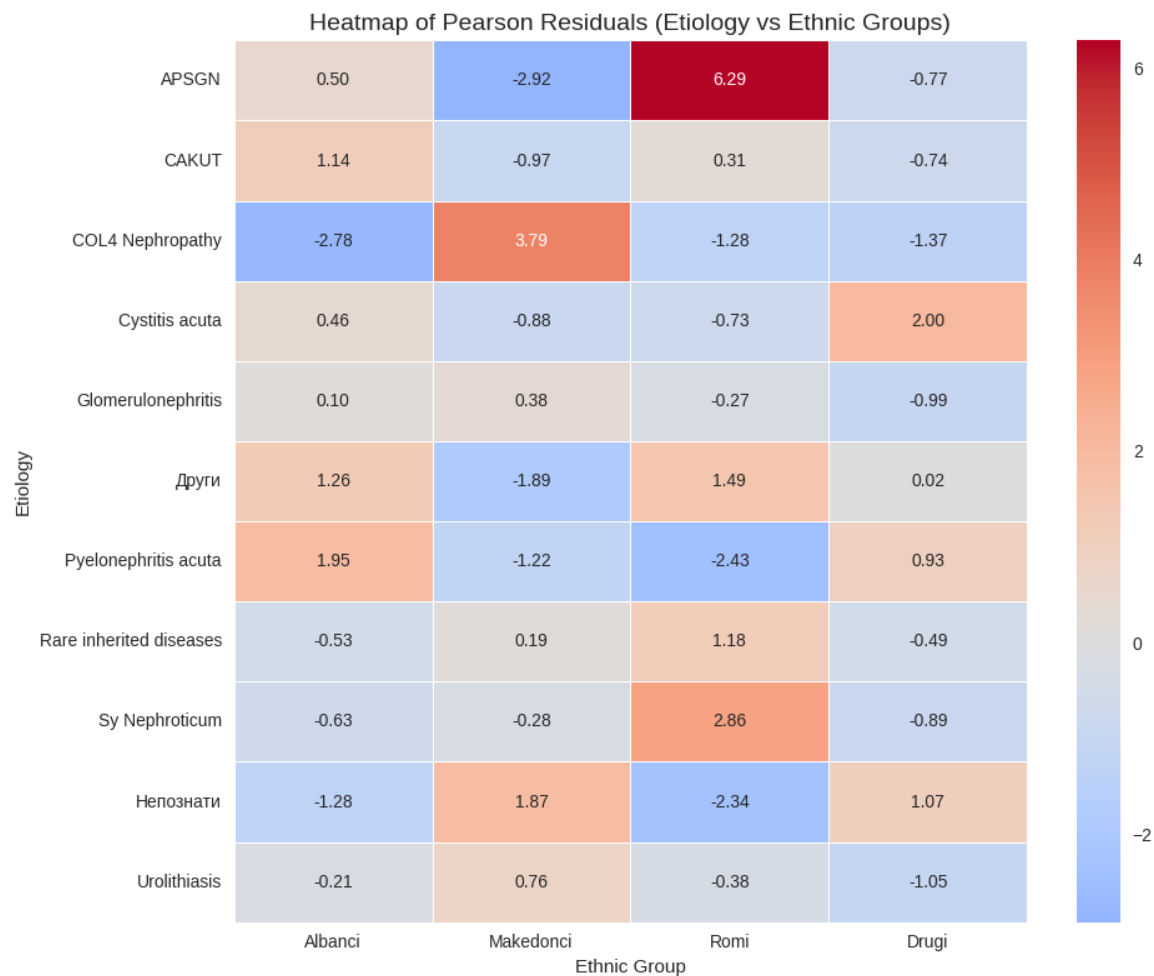
| Етиологија              | Албанци | Македонци | Роми | Други | Вкупно |
|-------------------------|---------|-----------|------|-------|--------|
| APSGN                   | 26      | 10        | 18   | 2     | 56     |
| CAKUT                   | 6       | 2         | 1    | 0     | 9      |
| COL4 Nephropathy        | 11      | 45        | 2    | 1     | 59     |
| Cystitis acuta          | 12      | 8         | 1    | 4     | 25     |
| Glomerulonephritis      | 7       | 8         | 1    | 0     | 16     |
| Други                   | 10      | 2         | 3    | 1     | 16     |
| Pyelonephritis acuta    | 72      | 50        | 3    | 11    | 136    |
| Rare inherited diseases | 1       | 2         | 1    | 0     | 4      |
| Sy Nephroticum          | 4       | 5         | 4    | 0     | 13     |

|              |     |     |    |    |    |
|--------------|-----|-----|----|----|----|
| Непознати    | 30  | 51  | 1  | 8  | 90 |
| Urolithiasis | 7   | 10  | 1  | 0  | 18 |
| Вкупно       | 186 | 193 | 36 | 26 |    |

$\chi^2 = 128.58$ ,  $df = 30$ ,  $p\text{-value } 3.60 \times 10^{-14}$ , Cramers  $V = 0.31$

$\chi^2$  тестот покажа статистички значајна разлика во распределбата на етиологијата меѓу етничките групи ( $p < 0.001$ ) а Cramer's  $V$  тестот (0.31) укажува на умерена јачина на таа асоцијација. Log-linear model покажа висока сигнификантна асоцијација помеѓу етиологијата и етницитетот (likelihood ratio  $\chi^2 = 119.13$ ,  $df = 30$ ,  $p = 1.43 \times 10^{-12}$ ), што укажува дека дијагностичките категории се нерамномерно распределени меѓу етничките групи.

Стандардизираните Пирсонови остатоци идентификуваа неколку специфични комбинации одговорни за овој модел. APSGN беше силно презастапен кај децата Роми (остаток = 6,29,  $p < 0,0001$ ), додека COL4 асоцирана нефропатија беше значително почеста кај македонските пациенти (остаток = 3,79,  $p < 0,001$ ). Децата Роми, исто така, покажаа вишок на нефротски синдром (остаток = 2,86) и дефицит на пиелонефритис и непознати етиологии (остатоци – 2,43 и –2,34, соодветно). Децата од друга етничка група почесто беа дијагностицирани со акутен циститис (остаток = 2,00). Спротивно на тоа, албанските деца беа значително недоволно застапени меѓу случаите на COL4 асоцирана нефропатија (резидуален број = – 2,78). Овие наоди покажуваат силно и клинички значајно групирање на специфични етиологии во рамките на одредени етнички групи.



**Графикон 6.13** Мапа на Пирсонови остатоци: етиологија според етнички групи

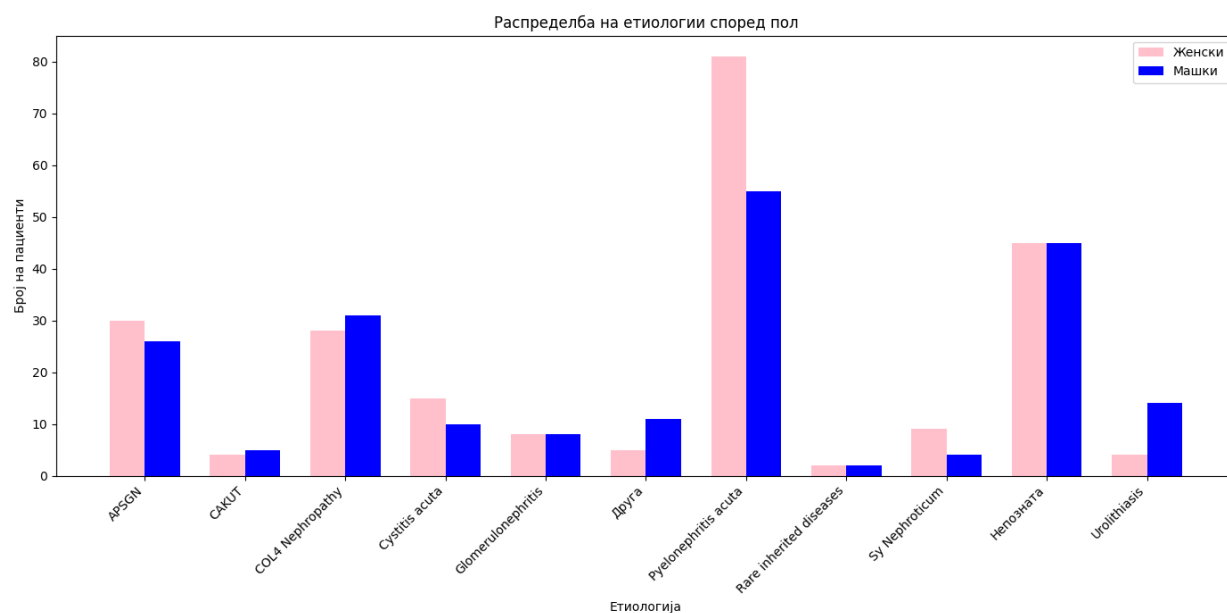
Етиологијата на хематурија беше статистички анализирана и според полот на пациентите прикажана на Табела 6.7 и Графикон 6.14

**Табела 6.7** Распределба на етиологии според пол

| Етиологија       | Женски | Машки | Женски % | Машки% |
|------------------|--------|-------|----------|--------|
| APSGN            | 30     | 26    | 53.6     | 46.4   |
| CAKUT            | 4      | 5     | 44.4     | 55.6   |
| COL4 Nephropathy | 28     | 31    | 47.5     | 52.5   |

|                         |     |     |      |      |
|-------------------------|-----|-----|------|------|
| Cystitis acuta          | 15  | 10  | 60.0 | 40.0 |
| Glomerulonephritis      | 8   | 8   | 50.0 | 50.0 |
| Друга                   | 5   | 11  | 31.3 | 68.8 |
| Pyelonephritis acuta    | 81  | 55  | 59.6 | 40.4 |
| Rare inherited diseases | 2   | 2   | 50.0 | 50.0 |
| Sy Nephroticum          | 9   | 4   | 69.2 | 30.8 |
| Непозната               | 45  | 45  | 50.0 | 50.0 |
| Urolithiasis            | 4   | 14  | 22.2 | 77.8 |
| Вкупно                  | 231 | 211 |      |      |

Pearson's Chi-squared test with simulated p-value (based on 10000 replicates)  
X-squared = 15.37, df = NA, p-value = 0.0208, Cramer's V = 0.187

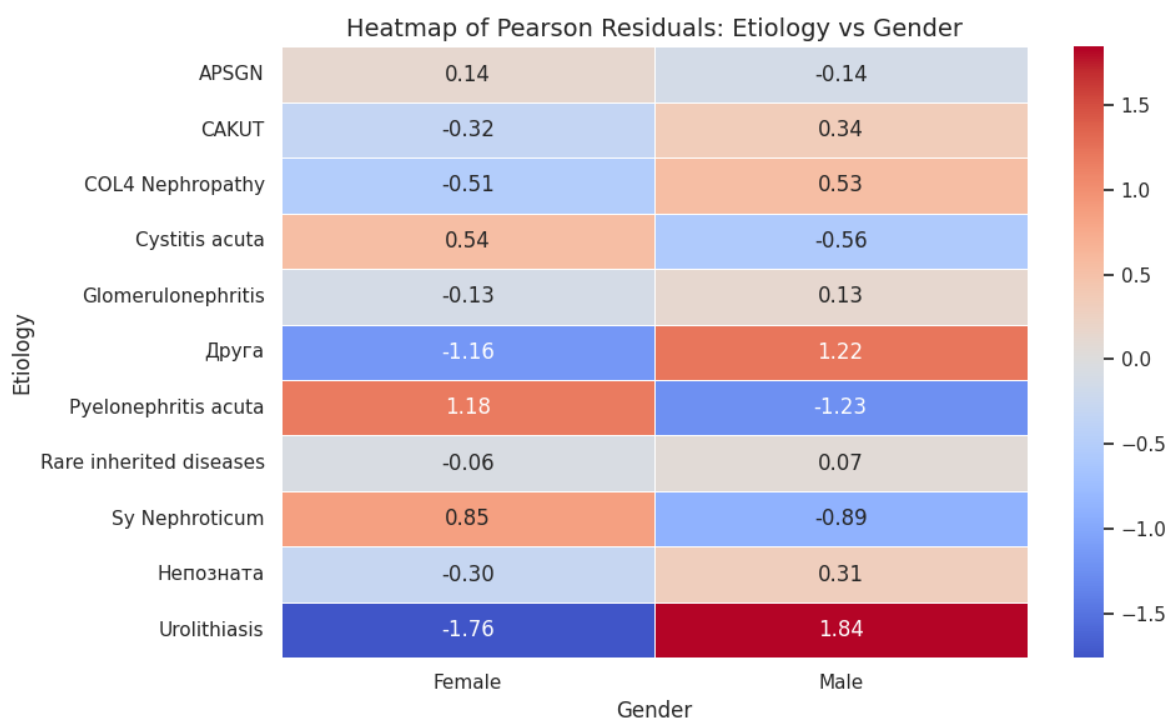


**Графикон 6.14** Распределба на етиологии според пол

Тестот на хи-квадрат не покажува статистички значајна поврзаност помеѓу етиологијата и полот ( $p = 0,0208$ ). Cramer V е 0,19, што укажува на мала големина на ефектот. Log-linear modeling дополнително потврди дека вклучувањето на интеракцијата ЕТИОЛОГИЈА  $\times$  ПОЛ не го подобри значително вклопувањето на моделот. Ова значи дека, генерално,

распределбата на случаите низ етиологиите не се разликува значително помеѓу машките и женските деца.

Пирсоновите остатоци сугерираат дека иако ни една поединечна клетка не покажува статистички значајна разлика помеѓу половите, но одредени дијагнози покажуваат тенденции во однос на полот, при што пиелонефритисот е почест кај женските деца, а уролитијазата е почеста кај машките деца.



**Графикон 6.15** Мапа на Пирсонови остатоци: етиологија според пол

### 6.3 Вредности на калциурија и протеинурија кај хематурија

Пациентите со микрохематурија покажаа повисоки индекси на калциум во урината, вклучувајќи поголема средна 24-часовна екскреција на калциум (2,96 наспроти 2,38 mmol/L) и повисоки соодноси Ca/Cr (0,60 наспроти 0,30).

Спротивно на тоа, пациентите со макрохематурија покажаа значително повисока протеинурија, со просечен сооднос Pr/Cr од 180,3 во споредба со 99,1 кај оние со микрохематурија. Концентрациите на креатинин во примерокот урина беа слични помеѓу групите (7,13 наспроти 7,48 mmol/L), со голема варијабилност кај двете групи.

Тестирањето на нормалноста со користење на Shapiro–Wilk-ов тест покажа дека ниедна од биохемиските варијабли не следи нормална дистрибуција (сите  $p < 0,05$ ; на пример, Calcium\_24h:  $W = 0,886$ ,  $p = 0,0066$ ; Calcium\_spot:  $W = 0,751$ ,  $p = 1,3 \times 10^{-12}$ ; Ca/Cr:  $W = 0,240$ ,  $p < 2,2 \times 10^{-16}$ ) затоа, за тестирање соодветно беше непараметриското тестирање.

Mann - Whitney U тестот што ја споредува микрохематурија наспроти макрохематурија потврди значајна разлика само за Pr/Cr ( $W = 939$ ,  $p = 0,0035$ ), што укажува на повисока протеинурија кај макрохематуријата. Другите параметри не покажаа статистички значајни разлики во групите, иако 24 часовна калциурија ( $W = 129$ ,  $p = 0,0688$ ) и Ca/Cr ( $W = 2017$ ,  $p = 0,0598$ ) имаа тенденција кон повисоки вредности кај микрохематуријата.

**Табела 6.8** Калциурија и протеинурија кај макро версус микрохематурија

| Statistic | Calcium_24h | Calcium_spot | Creatinine_Spot_U | CaCr      | Pr_Cr    |
|-----------|-------------|--------------|-------------------|-----------|----------|
| Mean      | 2.68037     | 1.80         | 7.292292          | 0.4670769 | 134.0001 |
| Median    | 2.11        | 1.105        | 6.314             | 0.30      | 29.9     |
| SD        | 1.737557    | 1.752605     | 5.079577          | 1.176107  | 293.5654 |
| IQR       | 2.545       | 1.865        | 5.709             | 0.32      | 53.65    |
| Min       | 0.40        | 0.50         | 0.44              | 0.02      | 6.3      |
| Max       | 6.58        | 9.54         | 29.03             | 12.53     | 1856     |
| n         | 27          | 114          | 120               | 117       | 118      |

**Табела 6.9** Калциурија и протеинурија кај микрохематурија

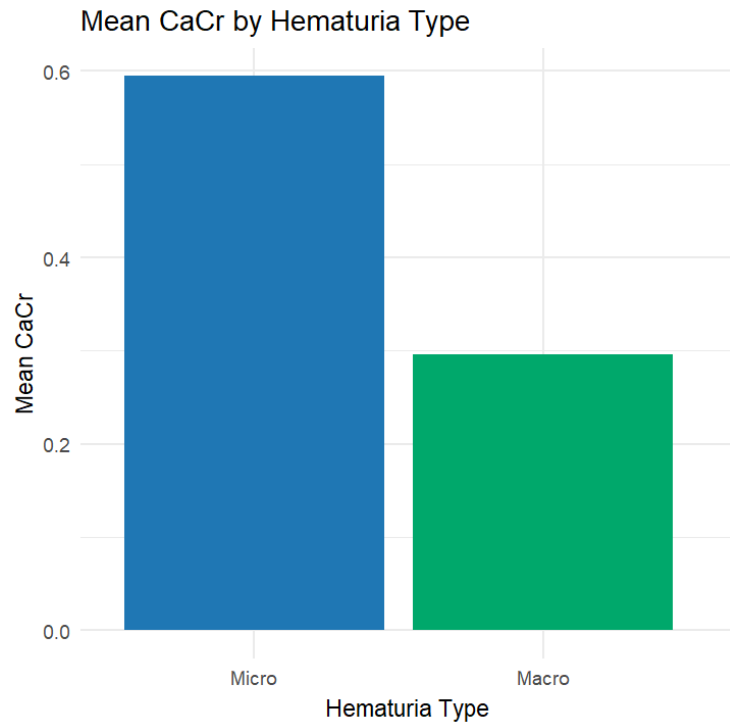
| <b>Variable</b>        | <b>Mean</b> | <b>Median</b> | <b>SD</b> | <b>IQR</b> | <b>Min</b> | <b>Max</b> | <b>n</b> |
|------------------------|-------------|---------------|-----------|------------|------------|------------|----------|
| <b>Calcium_24h</b>     | 2.957857    | 2.25          | 1.369414  | 2.065      | 1.40       | 5.80       | 14       |
| <b>Calcium spot</b>    | 1.855667    | 1.165         | 1.519554  | 2.1525     | 0.50       | 5.69       | 60       |
| <b>Creatinine Spot</b> | 7.133492    | 5.852         | 5.037003  | 7.774      | 0.44       | 24.135     | 65       |
| <b>Ca/Cr</b>           | 0.5950448   | 0.33          | 1.53198   | 0.30       | 0.02       | 12.53      | 67       |
| <b>Pr/Cr</b>           | 99.06754    | 24            | 277.3563  | 18.07      | 6.3        | 1856       | 61       |

**Табела 6.10** Калциурија и протеинурија кај макрохематурија

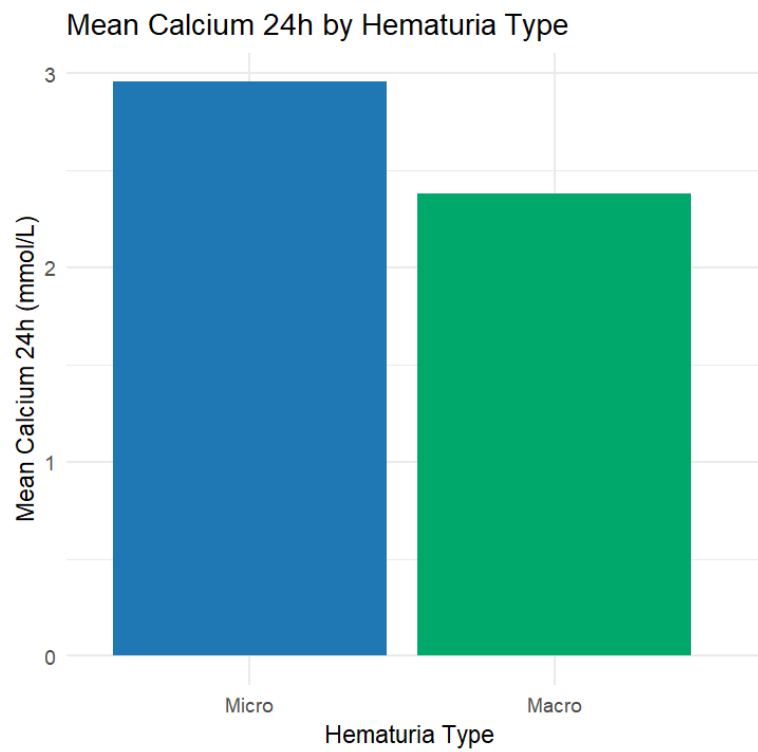
| <b>Variable</b>        | <b>Mean</b> | <b>Median</b> | <b>SD</b> | <b>IQR</b> | <b>Min</b> | <b>Max</b> | <b>n</b> |
|------------------------|-------------|---------------|-----------|------------|------------|------------|----------|
| <b>Calcium_24h</b>     | 2.381538    | 1.50          | 2.079242  | 1.65       | 0.40       | 6.58       | 13       |
| <b>Calcium spot</b>    | 1.738148    | 1.055         | 1.992757  | 1.2125     | 0.50       | 9.54       | 54       |
| <b>Creatinine Spot</b> | 7.479964    | 6.77          | 5.169541  | 4.9385     | 0.519      | 29.03      | 55       |
| <b>Ca/Cr</b>           | 0.2956      | 0.21          | 0.246917  | 0.2275     | 0.02       | 0.99       | 50       |
| <b>Pr/Cr</b>           | 180.3237    | 43            | 310.7842  | 114.7325   | 11         | 1500       | 46       |

**Табела 6.11** Mann – Whitney U Test

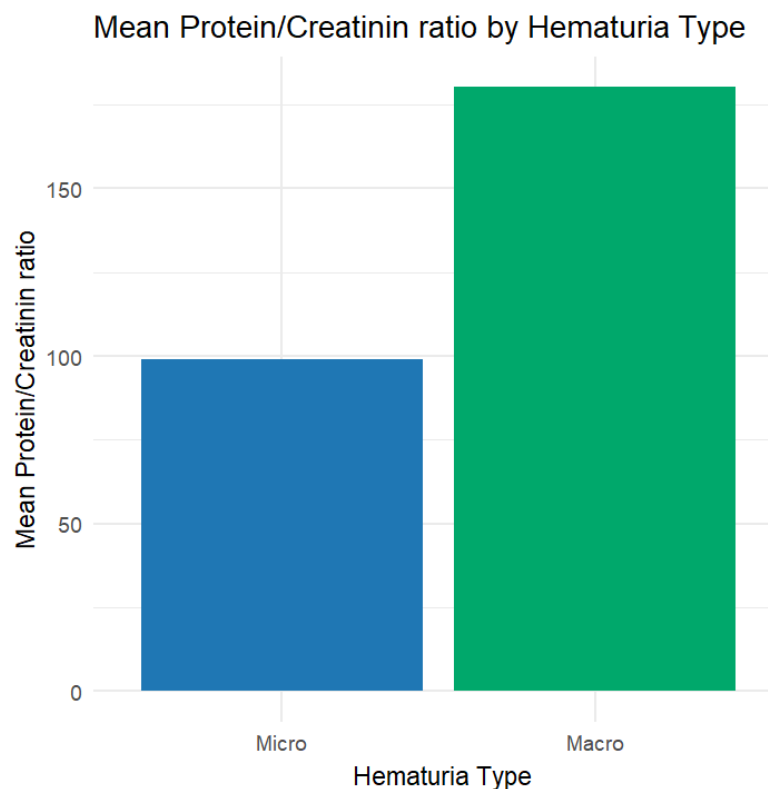
| <b>Variable</b>        | <b>W statistic</b> | <b>p-value</b> |
|------------------------|--------------------|----------------|
| <b>Calcium_24h</b>     | 129                | 0.0688         |
| <b>Calcium_spot</b>    | 1798               | 0.3093         |
| <b>Creatinine_Spot</b> | 1719               | 0.7202         |
| <b>Ca/Cr</b>           | 2017               | 0.05981        |
| <b>Pr/Cr</b>           | 939                | 0.003537       |



**Графикон 6.16** Средни вредности на калциум/креатинин соднос според типот на хематурија



**Графикон 6.17** Средни вредности на 24 часовна калциурија според типот на хематурија



**Графикон 6.18** Средни вредности на протеин/креатинин соднос според типот на хематурија

Во анализата на децата со хиперкалциурија, добиените податоци покажуваат дека оваа состојба е присутна кај 14 од вкупно 134 пациенти (10,4%). Од аспект на етиологијата, уролитијазата е најчеста причина и е регистрирана кај 9 пациенти (64%), што ја потврдува доминантна улога во патогенезата на хиперкалциуријата. Други етиологии се застапени со многу помал процент. При разгледување на ехографските наоди, абнормален ехографски наод е регистриран кај 9 пациенти (64%), најчесто во форма на каменчиња или конгенитални аномалии, додека 5 пациенти (36%) имале нормален ЕХО, што укажува на силна врска меѓу хиперкалциуријата и абнормален ехосонографски наод. Во однос на типот на хематурија, микрохематурија е најчеста и се јавува кај 11 пациенти (79%), додека макрохематурија е регистрирана кај 3 пациенти (21%) со хиперкалциурија. Од вкупно 14 пациенти со хиперкалциурија, 8 деца (57%) имале клиничка манифестација – треска кај 3 пациенти (21%) и дизурија кај 5 пациенти (36%).

#### 6.4 Ултразвучен наод кај хематурија

Ултразвучен преглед е реализиран кај 379 (86%) деца од вкупно 441 пациенти од испитуваната група.

Во направената компарација меѓу макро и микрохематурија не е најдена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 1.9833$ ,  $df = 1$ ,  $p\text{-value} = 0.159$ ). Доколку се разгледаат етиолошките причинители поединечно се воочува дека најголем процент на позитивни ултразвучни наоди се добиени кај деца со уринарни инфекции- деца со акутен пиелонефрит (58/133) и акутен цистит (9/24), и очекувано кај сите деца со конгенитални аномалии на уринарен тракт, и со нефролитијаза. Кај децата со гломерулонефрит позитивниот ехографски наод се должи на зголемена големина на бубрезите – односно присуство на едематозни бубрези и променета ехогеност на паренхимот. Кај децата со COL4 асоцирана нефропатија абнормален ехографски наод се должи на детекција на ренални цисти.

**Табела 6.12** Споредба на ехографски наод кај макрохематурија наспроти микрохематурија

|                     | Макрохематурија | Микрохематурија |
|---------------------|-----------------|-----------------|
| Нормален ехо наод   | 77              | 181             |
| Абнормален ехо наод | 27              | 94              |

$\chi^2 = 1.9833$ ,  $df = 1$ ,  $p\text{-value} = 0.159$

**Табела 6.13** Ехографски наод кај различните групи на дијагнози

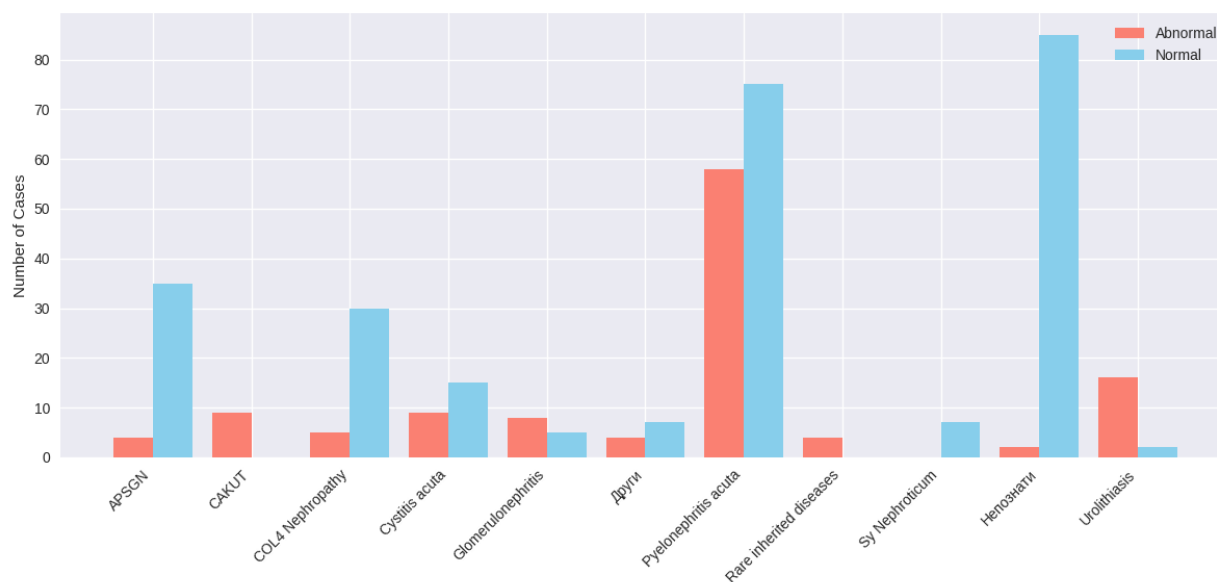
| Дијагноза               | Абнормален | Нормален |
|-------------------------|------------|----------|
| APSGN                   | 4          | 35       |
| CAKUT                   | 9          | 0        |
| COL4 Nephropathy        | 5          | 30       |
| Cystitis acuta          | 9          | 15       |
| Glomerulonephritis      | 8          | 5        |
| Други                   | 4          | 7        |
| Pyelonephritis acuta    | 58         | 75       |
| Rare inherited diseases | 4          | 0        |
| Sy Nephroticum          | 0          | 7        |
| Непознати               | 2          | 85       |
| Urolithiasis            | 16         | 2        |

Pearson's Chi-squared test with simulated p – value

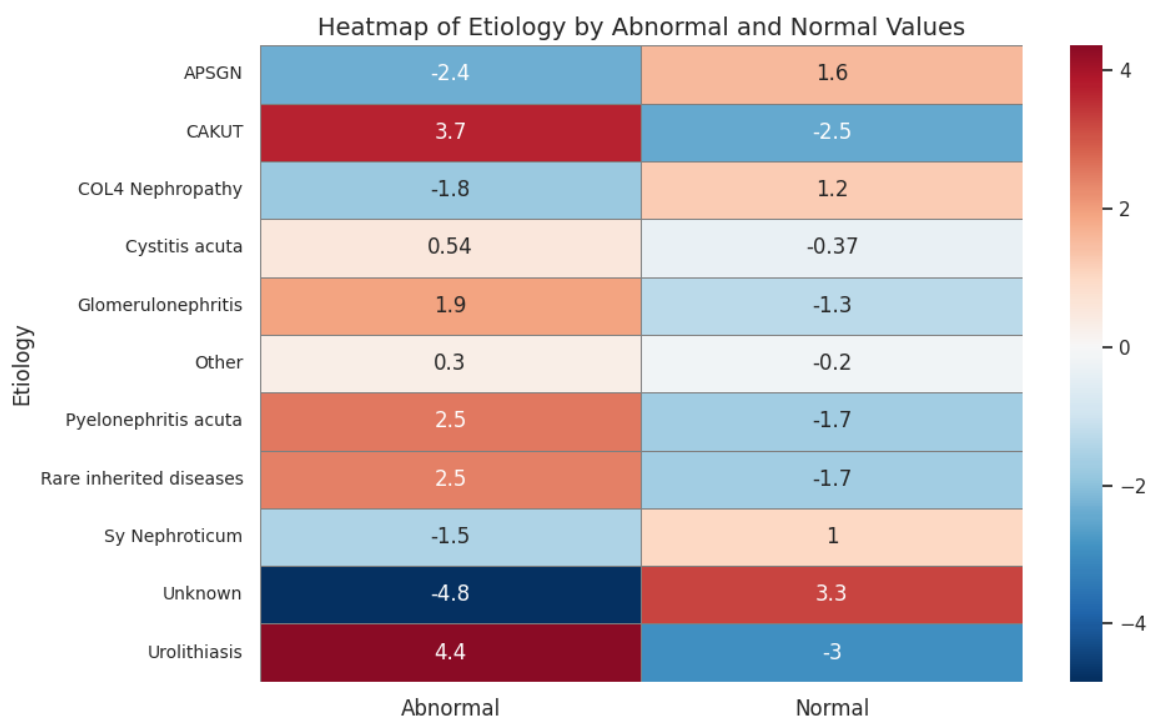
$\chi^2 = 121.68$ , df = NA, p-value= 9.999e-05 Cramer V = 0.5748

$\chi^2$  тестот укажува на многу значајна поврзаност помеѓу етиологијата и абнормалните наспроти нормалните наоди на ултразвук ( $X^2 = 121,68$ ,  $p = 9,999 \times 10^{-5}$ ). Постојат огромни докази дека абнормалните ултразвучни наоди не се рамномерно распределени низ етиолошките категории. Наместо тоа, одредени дијагнози покажуваат абнормални ехографски наоди многу почесто или многу поретко отколку што се очекува случајно. Големата вредност на Cramer V покажува дека оваа поврзаност не е само статистички значајна, туку и суштински силна. Ова укажува дека видот на основната состојба на бубрезите значајно влијае на веројатноста за појава на абнормални ултразвучни наоди.

Уролитијаза, CAKUT, ретки наследни болести и акутен пиелонефритис се силно поврзани со абнормални наоди на ултразвук. Спротивно на тоа, непознатата етиологија и APSGN беа претежно поврзани со нормални наоди од ултразвук. Повеќето други етиологии покажаа само благи отстапувања. Свкупно, резултатите покажуваат дека специфичните етиолошки групи имаат значително различни веројатности за прикажување абнормални наоди на ултразвук, зајакнувајќи ја клиничката релевантност на ултразвучните наоди во разликувањето на основните дијагнози.



**Графикон 6.19** Графички приказ на ехографски наод кај различните групи на дијагнози



**Графикон 6.20** Девиијации во фреквенцијата на дијагнози: набљудувани наспроти очекувани

Топлотната мапа ги прикажува разликите меѓу набљудуваните и очекуваните дијагнози кај деца со абнормални и нормални наоди. Се издвојуваат најголеми позитивни девијации кај уролитијаза, САКУТ и пиелонефритис во групата со абнормални ехографски наоди, што укажува на почеста појава од очекуваното. Обратно, неколку етиологии – како што се непозната етиологија и APSGN покажаа негативни девијации во категоријата на абнормални ехографски наоди, што укажува на помалку абнормални наоди од очекуваното. Генерално, резултатите покажуваат дека специфичните етиолошки групи имаат значително различна веројатност за прикажување на абнормални ултразвучни наоди,

## 6.5 Фамилијарен скрининг за хематурија

Од групата на испитаници кај 225 семејства беше реализиран скрининг за хематурија кај семејството имено прво скрининг беше направен кај родителите, браќата, сестрите, а во случај на позитивен скрининг кај потесното семејство скринингот целно беше проширен кон второ колено на роднините односно баби и дедовци, вујко, тетка и чичко.

Табела 6.14 Фамилијарен скрининг и генетски наоди

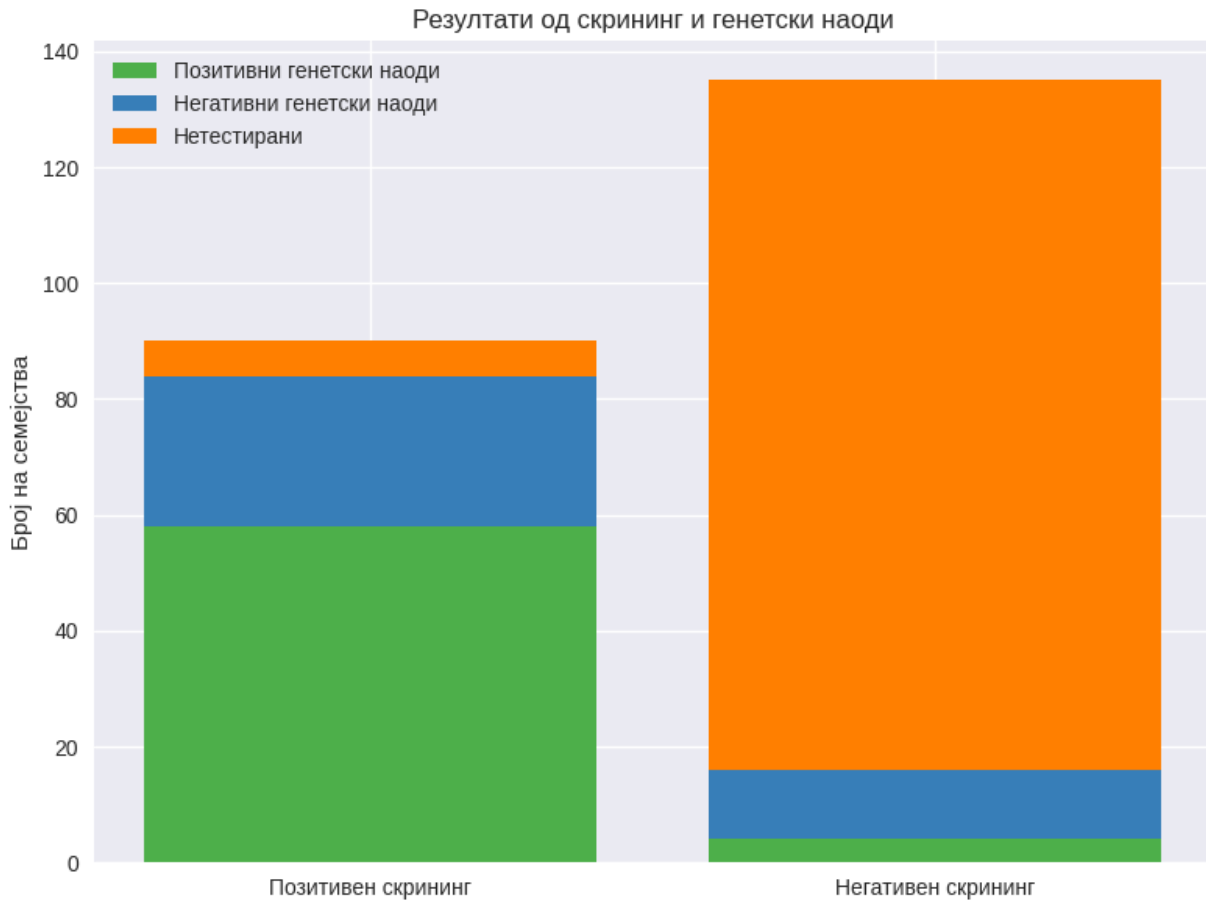
| Семејства             | Вкупно | Позитивен<br>генетски наод | Негативен<br>генетски наод | Нетестирани |
|-----------------------|--------|----------------------------|----------------------------|-------------|
| Позитивен<br>скрининг | 90     | 57 (64%)                   | 26 (29%)                   | 6 (7%)      |
| Негативен<br>скрининг | 135    | 4 (2%)                     | 12 (9%)                    | 119 (88%)   |
| Вкупно                | 225    | 61 (28%)                   | 38 (17%)                   | 125 (55%)   |

$\chi^2 = 150$ ,  $df = 2$ ,  $p < 0.0001$ , Cramer's  $V = 0.82$

Вкупно беа скринирани 225 семејства, од кои 90 (40%) имаа позитивен фамилијарен скрининг за хематурија, а 135 (60%) имаа негативен фамилијарен скрининг. Кај семејствата со позитивен скрининг 57 (64%) покажаа позитивни генетски наоди, 26 (29%) имаа негативни наоди, а 6 (7%) не беа генетски тестирани. Наспроти тоа, кај семејствата со негативен фамилијарен скрининг, 4 (3%) покажаа позитивен генетски наод, 12 (9%) имаа негативен генетски наод, а 119 (88%) не беа генетски тестирани.

Резултатите од  $\chi^2$  тестот ( $\chi^2 = 150.5$ ,  $df = 2$ ,  $p < 0.0001$ ) јасно укажуваат дека постои статистички значајна врска меѓу скринингот (позитивен или негативен) и распределбата на испитаниците според нивниот дијагностички исход. Кај позитивниот скрининг најголем дел од лицата се класифицирани како лица со потврдена варијанта (64%), додека кај негативниот скрининг огромно мнозинство се класифицирани како нетестирани лица (88%). Оваа разлика е толку изразена што не може да се објасни со случајност. Дополнително, Cramér's

$V = 0.82$  покажува дека асоцијацијата е многу силна, што практично значи дека резултатот од скринингот е добар предиктор за тоа дали испитаникот ќе биде класифициран како потврден случај, сомнителен случај или здраво лице.



**Графикон 6.21** Фамилијарен скрининг и генетски наоди

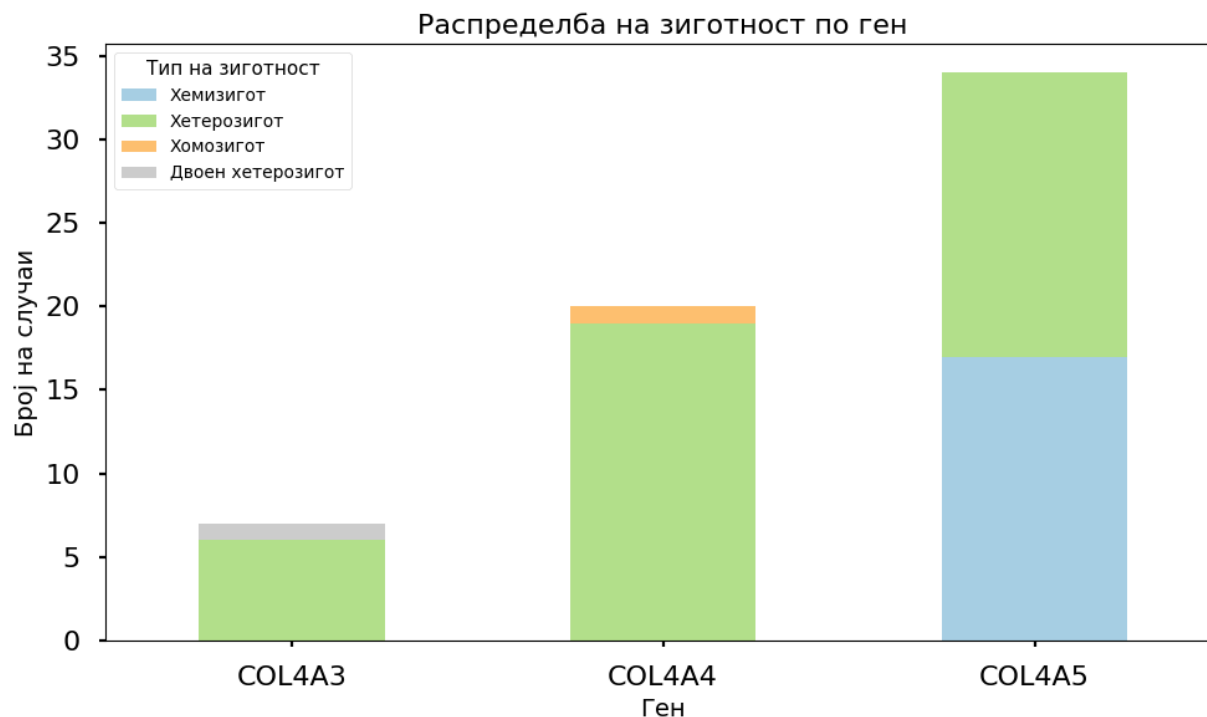
## 6.6 Резултати од генетско тестирање

Генетско тестирање за постоење на патогена варијанта на *COL4A3-COL4A5* гените беше направено кај 91 деца од групата на деца со хематурија односно кај 20.6% од сите испитаници. Кај 52 (57%) од нив се потврди позитивен генетски наод. Кај 9 пациенти дијагнозата на Алпорт синдром/*COL4* асоцирана нефропатија беше поставена претходно. Со тоа во нашата испитувана група на пациенти со хематурија вкупно кај 61 пациенти се потврди патогена варијанта на *COL4A3-A5* гените односно се постави дијагноза Алпорт синдром/*COL4* асоцирана нефропатија.

Тука спаѓаат четири катеогории на пациенти: хемизиготи за патогена варијанта на *COL4A5* генот (машки индивидуи со X врзана форма на Алпорт синдром/*COL4* асоцирана нефропатија); хетерозиготи за патогена варијанта на *COL4A5* генот (женски индивидуи со X врзана форма на Алпорт синдром/*COL4* асоцирана нефропатија); хомозиготи или двојни хетерозиготи за патогена варијанта на *COL4A3/COL4A4* гените (автосомно рецесивна форма на Алпорт синдром/*COL4* асоцирана нефропатија) и хетерозиготи за патогена варијанта на *COL4A3/COL4A4* гените (автосомно доминантна форма на Алпорт синдром/*COL4* асоцирана нефропатија).

**Табела 6.15** Дистрибуција на тип на зиготност по ген

| Ген           | Зиготност         | Вкупно |
|---------------|-------------------|--------|
| <i>COL4A5</i> | Хемизигот         | 17     |
| <i>COL4A5</i> | Хетерозигот       | 17     |
| <i>COL4A4</i> | Хомозигот         | 1      |
| <i>COL4A4</i> | Хетерозигот       | 18     |
| <i>COL4A3</i> | Двоен хетерозигот | 1      |
| <i>COL4A3</i> | Хетерозигот       | 7      |



**Графикон 6.22** Распределба на зиготност по ген

### Пациенти со патогена варијанта на *COL4A5* генот

Пациентите со патогена варијанта на *COL4A5* генот беа класифицирани како:

- **Хемизиготи** - машки индивидуи, тоа се лица со класичен X врзан Алпорт синдром и
- **Хетерозиготи** - женски индивидуи со X врзан Алпорт синдром, порано нарекувани носители.

Во групата на **хемизиготи за патогена варијанта на *COL4A5* генот** се дијагностицирани 17 машки пациенти кои се прикажани во табела 6.14 и 6.15.

Кај сите пациенти иницијалниот знак на болеста е микрохематурија, кај 14 од нив е докажана позитивна фамилна анамнеза, односно болеста е наследена од мајката. Возраста на појава на хематурија се движи од 5 месеци до 16 години. Кај 9/17 (53%) е присутна протеинурија. Кај 7/17 (41%) пациенти е присутна хипоморфната патогена варијанта c.1871G>A (p.Gly624Asp). Кај 3/17 (18%) од пациентите се нотирали окуларни дефекти и намален вид додека кај 4/17 (24%) од пациентите е присутна сензоринеурална глувост. 3/17

(18%) од нив завршиле со терминална бубрежна инсуфициенција и се моментално со трансплантиран бубрег и со стабилна функција на графтоот.

Од пациентите хемизиготи за патогена варијанта на *COL4A5* генот двајца од нив имаат и ренална агенезија, пациентите А.З и Б.Т. Едниот од нив е веќе со трансплантиран бубрег и со манифестација на екстраренални симптоми додека вториот пациент Б.Т е со сочувана бубрежна функција но со умерена протеинурија. Дијагнозата кај Б.Т беше една кратка дијагностичка одисеја бидејќи првично беше дијагностициран со конгенитална аномалија на уринарен тракт, потоа во текот на следењето разви клиничка слика на акутен постстрептококен гломерулонефрит но перзистентна хематурија подолг период доведе до сомнение за херeditарен нефрит за да на крај се направи фамилијарен скрининг за хематурија и се открие дека и мајката има хематурија. И на крај, добивме податок дека прв братучед на детето кој живее надвор од државата е со хронична бубрежна болест и ао докажана патогена варијанта на *COL4A5* генот.

Во групата на **хетерозиготи за патогена варијанта на *COL4A5* генот** се дијагностицирани 17 женски пациенти кои се прикажани во табела 6.16 и 6.17.

Кај сите пациенти иницијалниот знак на болеста е микрохематурија. Возраста на појава на хематурија се движи од 5 месеци до 10 години. Кај 12/17 (70%) пациенти е потврдена хипоморфната патогена варијанта с.1871G>A (p.Gly624Asp). Освен кај една пациентка која има умерена протеинурија кај другите протеинуријата е во граници на нормала. Кај ниедна од нив не е потврден намален слух ниту окуларни промени и кај сите бубрежната функција е сочувана.

Шестгодишно девојче М.Е, се јави со треска, макуларен осип, ексудативен фарингитис и цервикален лимфаденитис. Серолошките иследувања ја потврдија клиничката дијагноза на инфективна мононуклеоза. Лабораториските испитувања открија и перзистентна микроскопска хематурија, што во тој момент предизвика сомнение за субклинички гломерулонефритис. Поради реткоста на асоцираност на инфективна мононуклеоза и акутен гломерулонефрит се направија дополнителни тестови за диференцијација на микроскопската хематурија. Односот калциум/креатинин во урината (0,45 mmol/mmol), односот урична киселина/креатинин (0,33 mmol/mmol) и односот протеини/креатинин (15 mg/mmol) беа во рамките на референтните граници. Ултразвукот на бубрезите/мочниот меур

не откри никаква абнормалност. Но семејниот скрининг на урина откри микрохематурија кај таткото. Генетското тестирање потврди патогена варијанта c.817G>A, p.Gly273Arg во *COL4A5* генот кај девојчето и нејзиниот татко.

Пациентката А.И. се јави на преглед заради стомачна болка. Прегледот на урина со дип стик покажа присуство на микроскопска хематурија. Фамилната анамнеза беше сигнификантна заради тоа што и нејзината мајка и тетка по мајка беа со хронична бубрежна инсуфициенција од нејасна етиологија. Дедото по мајка починал со покачен серумски креатинин и со мозочен васкуларен инсулт. Скринингот на урина покажа микрохематурија и кај мајката и кај тетката. Ултразвучниот преглед кај девојчето беше уреден но кај мајката и тетката се визуелизираа хиперехогени мали бурези со видливи цисти. Генетското тестирање кај сите три потврди патогена варијатна (c.1871G>A, p.Gly624Asp) на *COL4A5* генот. Понатамошното иследување на семејството кај вујкото на девојчето и кај неговата ќерка се докажа дека ја носат истата варијанта.

### **Пациенти со патогена варијанта на *COL4A3* и *COL4A4* гените**

Пациентите со патогена варијанта на *COL4A3* и *COL4A4* гените се распределени во две групи.

**Првата група** се пациенти кои се хомозиготи или двојни хетерозиготи за патогена варијанта на *COL4A4* или *COL4A3* генот. Тоа се пациенти со автосомно рецесивен Алпорт синдром и во нашата група на пациенти се идентификувани двајца мапки пациенти прикажани на табела 6.18 и 6.19

Првиот пациент е носител на хомозиготна патогена варијанта на *COL4A4*, болеста се манифестира во рана возраст од 2 години, со хематурија и протеинурија. Бубрежната функција беше нормална, но пациентот не се следи редовно во нашата клиника и немаме податоци за неговата состојба во овој момент.

Вториот пациент Д.Ѓ, е двоен хетерозигот за патогена варијанта на *COL4A3* генот едната наследена од мајката другата настаната de novo. Болеста се манифестира рано на возраст од 2 години иницијално со хематурија потоа со протеинурија и развој на терминална бубрежна

слабост, во моментот на хемодијализен третман. Кај истиот пациент се присутни и екстраренални манифестации односно сензориневрална глувост и окуларни промени со намален вид.

**Втората група** на пациенти се хетерозиготи за патогена варијанта на *COL4A4* или *COL4A3* генот односно пациенти со автосомно доминантна форма на Алпорт синдром кои се прикажани на табела 6.20 и 6.21.

Во оваа група се дијагностицирани 25 пациенти од кои 18 се со патогена варијанта на *COL4A4* генот и 7 со патогена варијанта на *COL4A3* генот. Возраста на појава на хематурија се движи од 1 година до 17 години. Само кај двајца пациенти е констатирана умерена протеинурија додека кај другите протеинуријата е во граници на нормала. Кај ниеден од нив не е потврден намален слух ниту окуларни промени и кај сите бубрежната функција е сочувана.

**Табела 6.16** Приказ на пациенти хемизиготи за патогена варијанта на *COL4A5* генот

|    | Иниц. | Возраст на ман | Ген           | Зиготност | Нуклеотид промена | Аминокис. Промена  | Функција   |
|----|-------|----------------|---------------|-----------|-------------------|--------------------|------------|
| 1  | О.М   | 2г 8м          | <i>COL4A5</i> | hemizygot | c.1481del         | p.Gly494Val        | frameshift |
| 2  | А.З   | 2г             | <i>COL4A5</i> | hemizygot | c.1117C>T         | p. Arg373Ter       | nonsense   |
| 3  | С.Г   | 2г             | <i>COL4A5</i> | hemizygot | c.3499G>A         | p.Gly116Ser        | missense   |
| 4  | А.М   | 6г 6м          | <i>COL4A5</i> | hemizygot | c.3685G>A         | p.Gly1229Ser       | missense   |
| 5  | Н.Г   | 5 м            | <i>COL4A5</i> | hemizygot | c.2606G>T         | p.Gly869Val        | missense   |
| 6  | Ј.И   | 13г            | <i>COL4A5</i> | hemizygot | c.1871G>A         | p.Gly624Asp        | missense   |
| 7  | Р.Б   | 4г 6м          | <i>COL4A5</i> | hemizygot | c.1871G>A         | p.Gly624Asp        | missense   |
| 8  | А.М   | 7г 5м          | <i>COL4A5</i> | hemizygot | c.1871G>A         | p.Gly624Asp        | missense   |
| 9  | Б.Р   | 14г            | <i>COL4A5</i> | hemizygot | c.1871G>A         | p.Gly624Asp        | missense   |
| 10 | Г.Р   | 16г            | <i>COL4A5</i> | hemizygot | c.1871G>A         | p.Gly624Asp        | missense   |
| 11 | А.И   | 10г            | <i>COL4A5</i> | hemizygot | c.1871G>A         | p.Gly624Asp        | missense   |
| 12 | А.П   | 7г             | <i>COL4A5</i> | hemizygot | c.1871G>A         | p.Gly624Asp        | missense   |
| 13 | П.Б   | 6г             | <i>COL4A5</i> | hemizygot | c.546+2dupT       | skipping of exon 9 | splice     |
| 14 | Ф.С   |                | <i>COL4A5</i> | hemizygot | c.4525_4526ins    | p.Cys1509Phefs*7   | frameshift |
| 15 | А.Е   | 10г            | <i>COL4A5</i> | hemizygot | c. 1746-1753del   |                    | frameshift |
| 16 | Б.Т   | 3м             | <i>COL4A5</i> | hemizygot | c.892-2A>G        |                    | splice     |
| 17 | Х.Б   | 13г            | <i>COL4A5</i> | hemizygot | c.81G>T           | p. (=)             | splice     |

**Табела 6.17** Приказ на клинички параметри кај хемизиготи за патогена варијанта на *COL4A5* генот

|    | Инцијали | Наслед-ност | Сенз.неур глувост | Окуларни промени | Протеину-рија | Ренална функција | Ренални цисти |
|----|----------|-------------|-------------------|------------------|---------------|------------------|---------------|
| 1  | О.М      | да          | не                | не               | не            | CKD1             | не            |
| 2  | А.З      | да          | да                | да               | да            | ESRD, Tx         | не            |
| 3  | С.Г      | да          | да                | не               | да            | CKD1             | да            |
| 4  | А.М      | да          | не                | не               | не            | CKD1             | не            |
| 5  | Н.Г      | да          | не                | не               | да            | CKD1             | не            |
| 6  | Ј.И      | да          | не                | не               | не            | CKD1             | не            |
| 7  | Р.Б      | да          | не                | не               | не            | CKD1             | не            |
| 8  | А.М      | да          | не                | не               | не            | CKD1             | не            |
| 9  | Б.Р      | да          | не                | не               | да            | CKD1             | не            |
| 10 | Г.Р      | /           | не                | не               | не            | CKD1             | не            |
| 11 | А.И      | да          | не                | не               | да            | CKD1             | не            |
| 12 | А.П      | да          | не                | не               | да            | CKD1             | не            |
| 13 | П.Б      | не          | не                | не               | не            | CKD1             | не            |
| 14 | Ф.С      | не          | не                | не               | не            | CKD1             | не            |
| 15 | А.Е      | да          | да                | да               | да            | ESRD, Tx         | не            |
| 16 | Б.Т      | да          | не                | не               | да            | CKD1             | не            |
| 17 | Х.Б      | да          | да                | да               | да            | ESRD, Tx         | не            |

**Табела 6.18** Приказ на пациенти хетерозиготи за патогена варијанта на *COL4A5* генот

|    | Иниц. | Пол | Возраст на ман | Ген           | Зиготност   | Нуклеотид промена | Аминокис промена | Функција   |
|----|-------|-----|----------------|---------------|-------------|-------------------|------------------|------------|
| 1  | А.А   | F   | 9г 2м          | <i>COL4A5</i> | heterozygot | c.1871G>A         | p.Gly624Asp      | misssense  |
| 2  | С.Т   | F   | 6г 3м          | <i>COL4A5</i> | heterozygot | c.1871G>A         | p.Gly624Asp      | misssense  |
| 3  | А.А   | F   | 9г             | <i>COL4A5</i> | heterozygot | c.1871G>A         | p.Gly624Asp      | misssense  |
| 4  | Д.Б   | F   | 4г             | <i>COL4A5</i> | heterozygot | c.1871G>A         | p.Gly624Asp      | misssense  |
| 5  | А.И   | F   | 12г 6м         | <i>COL4A5</i> | heterozygot | c.1871G>A         | p.Gly624Asp      | misssense  |
| 6  | М.С   | F   | 5м             | <i>COL4A5</i> | heterozygot | c.4743_4744del    | p.Met1582fs      | frameshift |
| 7  | М.Е   | F   | 4г 11м         | <i>COL4A5</i> | heterozygot | c.817G>A          | p.Gly273Arg      | misssense  |
| 8  | М.Д   | F   | 4г 3м          | <i>COL4A5</i> | heterozygot | c.1871G>A         | p.Gly624Asp      | misssense  |
| 9  | Ј.Г   | F   | 4г             | <i>COL4A5</i> | heterozygot | c.1871G>A         | p.Gly624Asp      | misssense  |
| 10 | А.Б   | F   |                | <i>COL4A5</i> | heterozygot | c.538G>A          | p.Gly180Arg      | misssense  |
| 11 | М.Е   | F   | 8г 3м          | <i>COL4A5</i> | heterozygot | c.1871G>A         | p.Gly624Asp      | misssense  |
| 12 | К.Б   | F   | 4г             | <i>COL4A5</i> | heterozygot | c.1871G>A         | p.Gly624Asp      | misssense  |
| 13 | М.С   | F   | 10г            | <i>COL4A5</i> | heterozygot | c.1871G>A         | p.Gly624Asp      | misssense  |
| 14 | М.П   | F   | 7г             | <i>COL4A5</i> | heterozygot | c.1871G>A         | p.Gly624Asp      | misssense  |
| 15 | Л.Д   | F   |                | <i>COL4A5</i> | heterozygot | c.1871G>A         | p.Gly624Asp      | misssense  |
| 16 | Р.Џ   | F   | 8г             | <i>COL4A5</i> | heterozygot | c.1276G>A         | p.Gly426Arg      | misssense  |
| 17 | К.П   | F   | 8г             | <i>COL4A5</i> | heterozygot |                   |                  |            |

**Табела 6.19** Приказ на клинички параметри кај хетерозиготи за патогена варијанта на *COL4A5* генот

|    | Иниц | Наследност | Сенз.неур глувост | Окуларни промени | Протеину-рија | Ренална функција | Ренални цисти |
|----|------|------------|-------------------|------------------|---------------|------------------|---------------|
| 1  | А.А  | да         | не                | не               | не            | CKD1             | не            |
| 2  | С.Т  | да         | не                | не               | не            | CKD1             | не            |
| 3  | А.А  | да         | не                | не               | не            | CKD1             | не            |
| 4  | Д.Б  | да         | не                | не               | не            | CKD1             | не            |
| 5  | А.И  | да         | не                | не               | не            | CKD1             | не            |
| 6  | М.С  | да         | не                | не               | не            | CKD1             | не            |
| 7  | М.Е  | да         | не                | не               | не            | CKD1             | по            |
| 8  | М.Д  | да         | не                | не               | не            | CKD1             | не            |
| 9  | Ј.Г  | да         | не                | не               | не            | CKD1             | да            |
| 10 | А.Б  | да         | не                | не               | да            | CKD1             | не            |
| 11 | М.Е  | да         | не                | не               | не            | CKD1             | не            |
| 12 | К.Б  | да         | не                | не               | не            | CKD1             | не            |

|    |     |    |    |    |    |      |    |
|----|-----|----|----|----|----|------|----|
| 13 | М.С | да | не | не | не | CKD1 | не |
| 14 | М.П | да | не | не | не | CKD1 | не |
| 15 | Л.Д | да | не | не | не | CKD1 | не |
| 16 | Р.Ц | да | не | не | не | CKD1 | не |
| 17 | К.П | да | не | не | не | CKD1 | не |

**Табела 6.20** Приказ на пациенти хомозигот и двоен хетерозигот за патогена варијанта на *COL4A3/COL4A4* гените

| Иницијали | Пол | Возраст на манифест | Ген           | Зиготност             | Нуклеотидна промена                           | Аминокис промена          |
|-----------|-----|---------------------|---------------|-----------------------|-----------------------------------------------|---------------------------|
| Е.Б       | М   | 2г                  | <i>COL4A4</i> | homozygous            | c.1321_1369+3del                              | ?                         |
| Д.Ѓ       | М   | 2г                  | <i>COL4A3</i> | compound heterozygous | _ex14 c.815_816insT,<br>_ex31 c.2412_2413insC | p.Pro273fs;<br>p.Gly807fs |

**Табела 6.21** Приказ на клинички параметри кај хомозигот и двоен хетерозигот за патогена варијанта на *COL4A3/COL4A4* гените

| Иницијали | Пол | Наследност | Сенз.неур глувост | Окуларни промени | Протеину-рија | Ренална функција | Ренални цисти |
|-----------|-----|------------|-------------------|------------------|---------------|------------------|---------------|
| Е.Б       | М   | да         | не                | не               | да            | CKD1             | не            |
| Д.Ѓ       | М   | да         | да                | да               | да            | ESRD.HD          | да            |

**Табела 6.22** Приказ на пациенти хетерозиготи за патогена варијанта на *COL4A3/COL4A4*

|   | Инициј | Пол | Возраст на манифест | Ген           | Зиготност    | Нуклеотидна промена | Аминокис промена | Функц.   |
|---|--------|-----|---------------------|---------------|--------------|---------------------|------------------|----------|
| 1 | М.С    | Ж   | 8г 1м               | <i>COL4A4</i> | heterozygous | c.3743G>A           | p.Gly1248Glu     | missense |
| 2 | Р.М    | Ж   | 9г 9м               | <i>COL4A4</i> | heterozygous | c.2734G>C           | p.Gly912Arg      | missense |
| 3 | И.Б    | Ж   | 7г                  | <i>COL4A4</i> | heterozygous | c.2383+1G>A         | p.(?)            | splice   |
| 4 | Ј.Т    | Ж   | 3г 9м               | <i>COL4A4</i> | heterozygous | c.193-2A>C          | p.(?)            | splice   |
| 5 | М.М    | Ж   | 6г                  | <i>COL4A4</i> | heterozygous | c.3699_3706+        | p.(?)            | splice   |

|    |     |   |        |        |              |                  |              |          |
|----|-----|---|--------|--------|--------------|------------------|--------------|----------|
| 6  | С.Ц | М | 17г 4м | COL4A4 | heterozygous | c.4288G>A        | p.Gly1430Arg | missense |
| 7  | Х.Ѓ | М | 1г     | COL4A4 | heterozygous | c.755G>A         | p.Gly252Asp  | missense |
| 8  | М.П | Ж | 1г     | COL4A4 | heterozygous | c.3044G>A        | p.Gly1015Glu | missense |
| 9  | В.А | М | 8г     | COL4A4 | heterozygous | c.755G>A         | p.Gly252Asp  | missense |
| 10 | Г.К | Ж | 8г     | COL4A4 | heterozygous | c.3044G>A        | p.Gly1015Glu | missense |
| 11 | Д.М | М | 9г     | COL4A4 | heterozygous | c.193-2A>C       | p.(?)        | splice   |
| 12 | М.Н | Ж | 12г    | COL4A4 | heterozygous | c.71+1del        | p.(?)        | splice   |
| 13 | С.Ц | М |        | COL4A4 | heterozygous | c.755G>A         | p.Gly252Asp  | missense |
| 14 | И.И | М | 4г     | COL4A4 | heterozygous | c.1321_1369+3del |              |          |
| 15 | Д.Р | Ж | 4г     | COL4A4 | heterozygous | c.3044G>A        | p.Gly1015Glu | missense |
| 16 | Б.И | М | 6г     | COL4A4 | heterozygous | c.3044G>A        | p.Gly1015Glu | missense |
| 17 | Н.М | М | 17г    | COL4A4 | heterozygous |                  |              |          |
| 18 | С.М | М | 6г     | COL4A4 | heterozygous | c.1321_1369+3del | p.Glu233*    | splice   |
| 19 | К.С | Ж | 8г     | COL4A3 | heterozygous | c.698G>T         | p.Gly233Val  | nonsense |
| 20 | Б.А | Ж | 9г     | COL4A3 | heterozygous | c.1594G>T        | p.Gly532Cys  | missense |
| 21 | Т.Т | Ж | 2г 8м  | COL4A3 | heterozygous | c.1594G>T        | p.Gly532Cys  | missense |
| 22 | К.Б | М | 11г    | COL4A3 | heterozygous | c.2711G>A        | p.Gly904Glu  | missense |
| 23 | М.Ѓ | М |        | COL4A3 | heterozygous | c.3109C>T        | p.Arg1037*   | nonsense |
| 24 | Н.Н | М | 13г    | COL4A3 | heterozygous | c.3044G>A        | p.Gly1015Glu | missense |
| 25 | А.С | М | 12г    | COL4A3 | heterozygous | c.370G>C         | p.Gly124Arg  | missense |

**Табела 6.23** Приказ на клинички параметри кај хетерозиготи за патогена варијанта на COL4A3/COL4A4 гените

|    | Иницијали | Наследност | Сенз.неур глувост | Окуларни промени | Протеинурија | Ренална функција | Ренални цисти |
|----|-----------|------------|-------------------|------------------|--------------|------------------|---------------|
| 1  | М.С       | да         | не                | не               | не           | CKD1             | не            |
| 2  | Р.М       | да         | не                | не               | да           | CKD1             | не            |
| 3  | И.Б       | да         | не                | не               | не           | CKD1             | не            |
| 4  | Ј.Т       | да         | не                | не               | не           | CKD1             | не            |
| 5  | М.М       | да         | не                | не               | не           | CKD1             | не            |
| 6  | С.Ц       | да         | не                | не               | не           | CKD1             | да            |
| 7  | Х.Ѓ       | да         | не                | не               | да           | CKD1             | не            |
| 8  | М.П       | да         | не                | не               | не           | CKD1             | не            |
| 9  | В.А       | да         | не                | не               | не           | CKD1             | не            |
| 10 | Г.К       | да         | не                | не               | не           | CKD1             | не            |
| 11 | Д.М       | да         | не                | не               | не           | CKD1             | не            |
| 12 | М.Н       | да         | не                | не               | не           | CKD1             | не            |
| 13 | С.Ц       | да         | не                | не               | не           | CKD1             | по            |

|    |     |    |    |    |    |      |    |
|----|-----|----|----|----|----|------|----|
| 14 | И.И | да | не | не | не | CKD1 | по |
| 15 | Д.Р | да | не | не | не | CKD1 | да |
| 16 | Б.И |    | не | не | не | CKD1 | не |
| 17 | Н.М | да | не | не | не | CKD1 | не |
| 18 | С.М | да | не | не | не | CKD1 | не |
| 19 | К.С | да | не | не | не | CKD1 | не |
| 20 | Б.А | да | не | не | не | CKD1 | не |
| 21 | Т.Т | да | не | не | не | CKD1 | не |
| 22 | К.Б | да | не | не | не | CKD1 | не |
| 23 | М.Г | да | не | не | не | CKD1 | не |
| 24 | Н.Н | да | не | не | не | CKD1 | не |
| 25 | А.С | да | не | не | не | CKD1 | не |

## 6.7 Алпорт синдром / Тип IV колаген асоцирани нефропатии и ренални цисти

Од нашата група испитаници со потврдена патогена варијанта на *COL4A3-A5* гените кај 5/61 (8%) деца се детектирани ренални цисти со ултразвучен преглед но исто така ренални цисти беа детектирани и кај 4 роднини на нашите пациенти кои се носители на истата патогена варијанта. Кај пациентите роднини - адулти со цисти- реналните цисти беа билатерални цисти и тројца од нив имаа напредната хронична бубрежна инсуфициенција. Кај пациентите кај кои не е најдена варијанта не беа видени цисти.

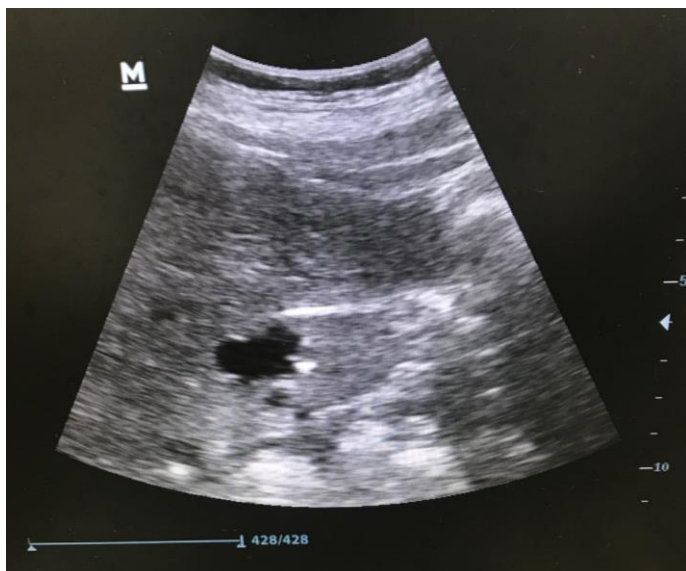
Статистичката анализа беше возможна само со егзактна логистична регресија. Тестот покажа дека генетскиот наод е силно поврзан со присуство на цисти: сите пациенти со цисти се позитивни. Exact regression покажа дека оваа врска е реална, но поради малата бројка (само 5 случаи) статистичката сигурност е ограничена.

**Табела 6.24** приказ на пациенти со цисти и без цисти во групата на генетски тестирани

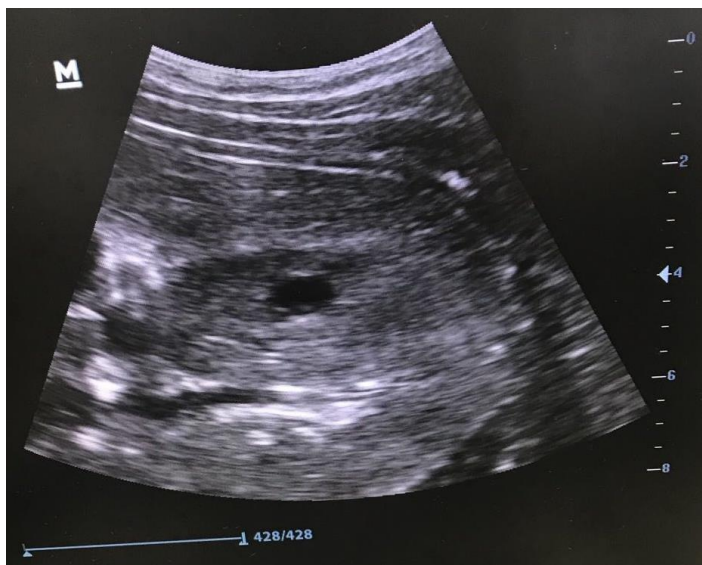
|               | Позитивен генетски<br>наод | Негативен генетски<br>наод | Вкупно |
|---------------|----------------------------|----------------------------|--------|
| Ренални цисти | 5 (8.2%)                   | 0 (0%)                     | 5      |
| Нема цисти    | 56 (91.8%)                 | 38 (100%)                  | 94     |
| Вкупно        | 61                         | 38                         |        |

OR  $\infty$ ; 95CI  $\sim 0.9 \rightarrow \infty$ ; p 0.07 – 0.15

Кај пациентот С.Г хемизигот за патогена варијанта на *COL4A5* генот (с.3499G>A; p.Gly116Ser; missense) беше детектирана една изолирана циста во десниот бубрег со големина 12 x 8 мм. Неговата мајка од која детето ја наследил болеста (мајката е хетерозигот за споменатата варијанта) на ултразвук имаше мали хиперехогени бубрези со неколку на број цисти на десниот бубрег и со напреднат степен на хронична бубрежна инсуфициенција. Се доби податок дека неговата мајка како дете имала хематурија и нефротски ранг на протеинурија и била третирана со имуносупресивна терапија.



**Слика 6.1** УЗ на бубрези на мајка на С.Г мал хиперехоген бубрег со 3-4 групирани цисти на десен бубрег и неколку помали цисти



**Слика 6.2** УЗ на бубрези на С.Г единечна циста на десниот бубрег со големина 12x8 мм

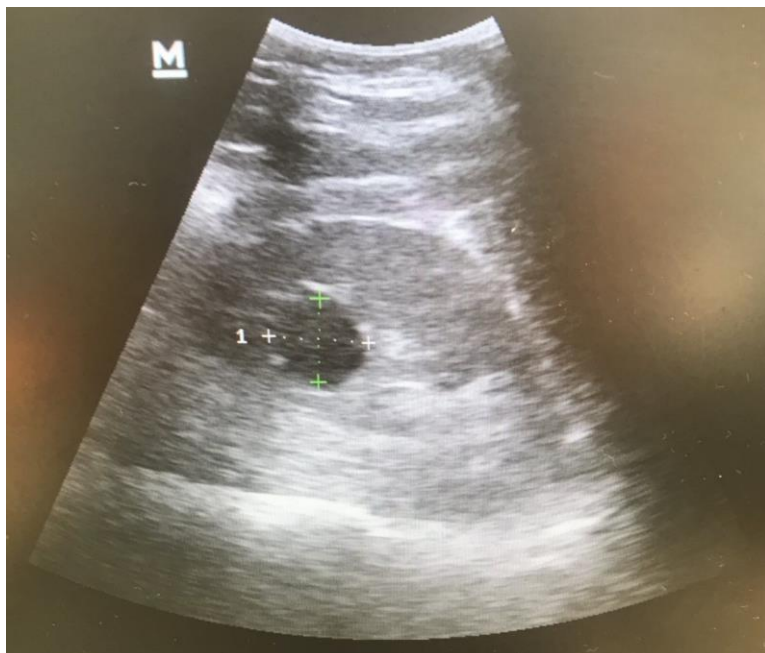
Кај пациентката Ј.Г хетерозигот за патогена варијанта на *COL4A5* генот (с.1871G>A; p.Gly624Asp; missense) на ултразвучен преглед беше видена циста со големина 20x16 мм во средните партии на левиот бубрег во склоп на обработка на акутен пиелонефрит. Понатамошното водење на пациентката покажа дека се работи за перзистентна микрохематурија а фамилјаниот скрининг за хематурија беше позитивен кај мајката од која пациентката ја наследила патогената варијанта.

Пациентот С.Џ. хетерозигот за патогена варијанта *COL4A4* генот (с.4288G>A; p.Gly1430Arg, missense) беше упатен за иследување заради перзистентна микрохематурија. На ултразвучен преглед се детектира единечна циста на десниот бубрег. Фамилијарниот скрининг за хематурија беше позитивен кај неговата мајка и тетка по мајка. Со генетското тестирање се потврди дека патогената варијанта ја наследила од неговата мајка. Бубрежната функција и протеинуријата беа во граници на нормала и немаше екстраренални симптоми.



**Слика 6.3** УЗ на бубрези на С.Џ единечна циста на десниот бубрег

Кај пациентот Д.Ѓ. двоен хетерозигот за патогена варијанта на *COL4A3* (\_ex14 c.815\_816insT;\_ex31c.2412\_2413insC) ренална циста се појави подоцна односно во стадиум на хронична бубрежна инсуфициенција и протеинурија од нефротски ранг. Кај пациентот се присутни и екстраренални симптоми односно сензориневрална глувост и окуларни промени со намален вид.

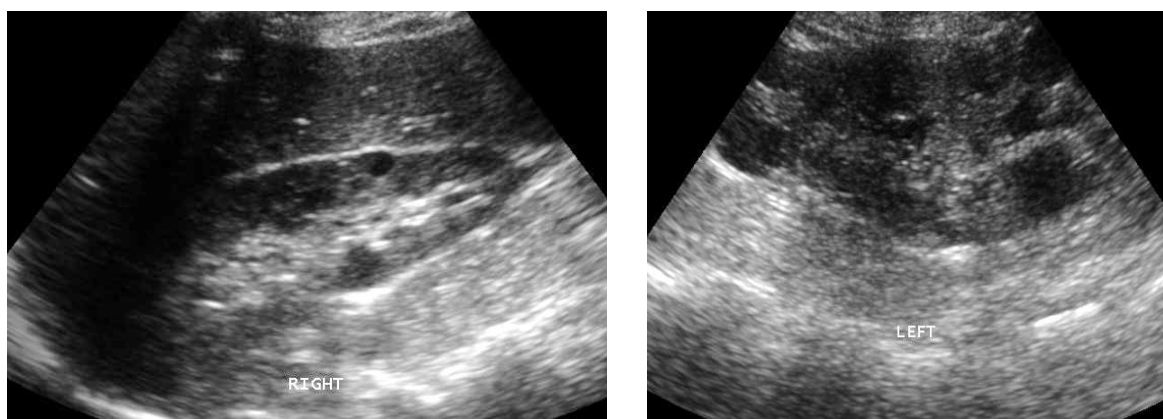


**Слика 6.4** УЗ на бубрези на Д.Г. со поголена циста на лев бубрег, хиперехоген паренхим и нарушена диференциација кортекс медула

Пациентката Д.Р. беше упатена заради перзистентна микрохематурија. На ултразвук се детектира кортикална циста во десниот бубрег со средна големина. На фамилијарниот ехо скрининг се виде дека кај таткото се присутни две мали цисти на десниот бубрег и повеќе мали цисти на левиот бубрег. Мајката имаше нормален ехо наод на бубрези. Од фамилијарната анамнеза се доби податок дека дедото по татко кој живее во Германија има билатерална цистична бубрежна болест и е на хемодијализен третман. Првично се постави сомнение за автосомно доминантна полицистична болест на бубрезите. Но генетскиот наод изненади, имено се докажа дека таткото и девојчето се хетерозиготи за патогена варијанта на *COL4A4* генот (c.3044G>A; p.Gly1015Glu, missense). Кај девојчето освен микрохематурија сите други биохемиски наоди беа уредни.



**Слика 6.5** УЗ на бубрези на Д.Р. една кортикална циста со средна големина на десниот бубрег



**Слика 6.6** УЗ на бубрези на таткото на Д.Р. две мали цисти на десниот бубрег и повеќе мали цисти на левиот бубрег

## **6.8 Хематурија кај мултисистемски воспалителен синдром кај децата (MIS-C)**

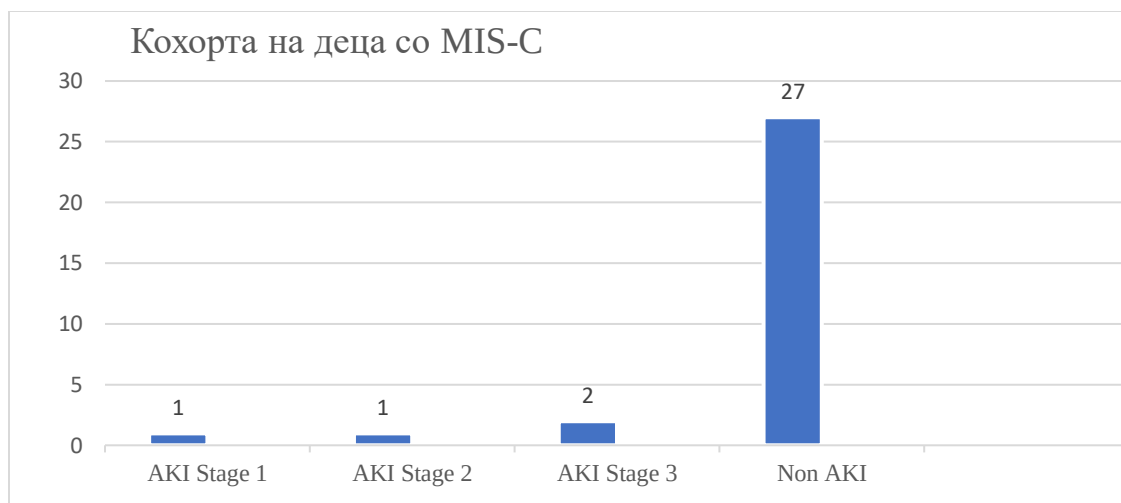
Нашата студија за хематурија кај деца го опфати и периодот на пандемијата на COVID 19 која траеше скоро две години а со тоа го промени профилот на пациенти кои се лекуваа на одделот за нефрологија при Клиниката за детски болести. Со тие причини во нашата група на испитаници опишуваме една посебна група на деца со хематурија која се јави кај пациенти со мултисистемски воспалителен синдром кај деца MIS-C – состојба која е предизвикана од актуелна или скорешна инфекција со вирусот на SARS-CoV-2. Децата дијагностицирани со овој синдром беа хоспитализирани во периодот од ноември 2020 до септември 2021 година.

MIS-C се карактеризира со перзистентна треска и покачени лабораториски маркери на воспаление, мултиорганска инволвираност и докази за тешка болест која бара хоспитализација. Многу често во овој синдром беа зафатени и бубрезите.

Сите пациенти ги исполнуваа критериумите за MIS-C. Кај тие деца беше одредувана бубрежната функција на прием и на отпуштање од болница. Исто така беше реализиран ултразвучен преглед на бубрезите и преглед на урината. Децата со акутно оштетување на бубрезите беа категоризирани според критериумите на KDIGO.

Од 31 дете со MIS-C, акутно бубрежно оштетување беше присутно кај 4/31 (13%). Две од нив беа во стадиум 3, а едно од нив во стадиум 1. Четвртото дете имаше хронична алографт нефропатија; кај неа серумскиот креатинин се покачи за 2.5 x во споредба со базалната вредност, категоризиран како стадиум 2 на акутно бубрежно оштетување. Кај ниту едно од децата не беше потребен дијализен третман. (графикон 6.20) Кај сите деца со акутно бубрежно оштетување, ултразвукот на бубрезите беше нормален. Микроскопска хематурија беше присутна кај 5/31 (16%) од децата. (графикон 6.21)

Бубрежната функција имаше добра резолуција кај сите нив, дури и кај детето со трансплантација на бубрег, серумскиот креатинин се врати на почетните вредности. Исто така и хематуријата кај сите пациенти беше транзиторна, со комплетно нормализирање на наодот на уринарен седимент во понатамошно следење.



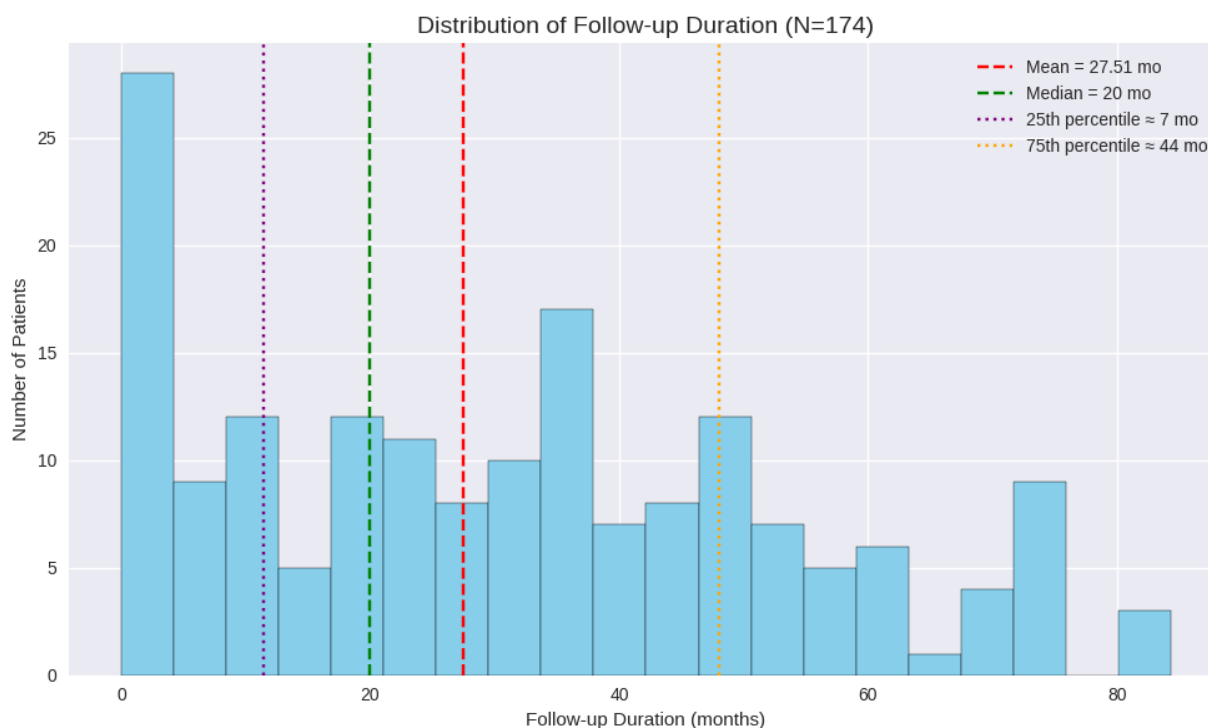
**Графикон 6.23** Пациенти со MIS-C и акутно бубрежно оштетување



**Графикон 6.24** Пациенти со MIS-C и микрохематурија

## 6.9 Исход на хематурија

Исходот на хематурија беше анализиран кај 174/441 (39.4%) пациенти. Времетраењето на следењето кај пациентите се движи од 0 до 95 месеци, со стандардна девијација од 23,84 месеци. Половина од пациентите се следени најмалку 20 месеци. Просечниот период на следење изнесува  $27,51 \pm 23,84$  месеци, додека медијаната од 20 месеци сугерира асиметрична распределба со доминација на пократки периоди на следење. Сепак, кај дел од пациентите следењето достигна и до 95 месеци (речиси 8 години). Квартилната анализа покажа дека 25% од пациентите биле следени 7 месеци или помалку, додека 75% имале период на следење до 44 месеци. Времетраењето на следењето варира во зависност од дијагнозата. Пациентите со акутен пиелонефрит и COL4-асоцирана нефропатија имаат подолг просечен период на следење (околу 42 месеци), додека кај пациентите со акутен постстрептококен гломерулонефрит е регистрирано значително пократко просечно следење од 8,7 месеци.

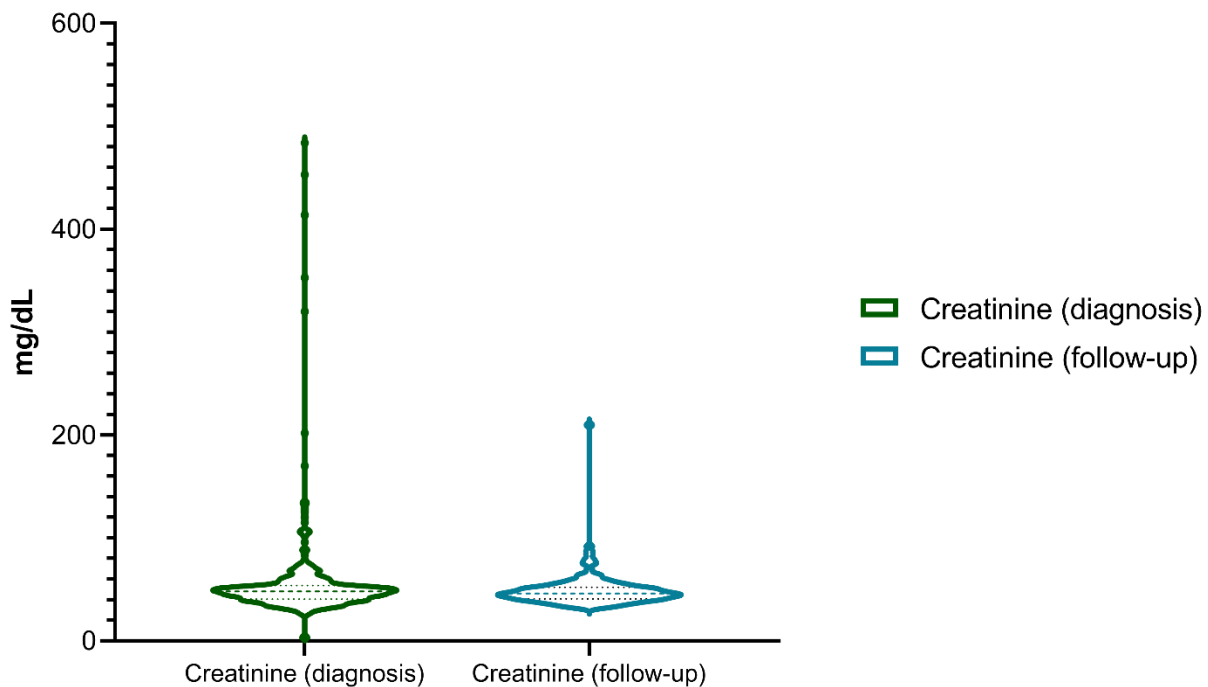


Графикон 6.25 Дистрибуција на периодот на следење

При следењето на пациентите кај 49/174 пациенти (28%) хематуријата перзистираше, кај сите хематуријата беше микроскопска од различен интензитет, додека само кај тројца пациенти при следењето хематуријата беше макроскопска.

Кај 20/174 (14%) од пациентите во текот на следењето перзистираше протеинурија, кај 16/20 протеинуријата беше умерена додека кај 4/20 протеинуријата беше од нефротски ранг. Во текот на следењето осум деца беа категоризирани со хронична бубрежна болест од 2 до 5 степен (CKD 2-5), додека 8 од нив прогредираа во терминална бубрежна инсуфициенција од кои 6 се со трансплантиран бубрег, едно дете на хемодијализа и едно дете на перитонеална дијализа. Три деца завршија со летален исход (0.7%) сите со тешка патологија – едно дете со хемолитичен уремичен синдром егзистирало во акутна фаза; девојче со системски лупус еритематодес егзитус во фаза на терминална бубрежна инсуфициенција на хемодијализен третман и едно девојче со трансплантиран бубрег како последица на сепса после ретрансплантација.

По направената статистичка анализа на целата група на пациенти достапни за следење нивоата на креатинин значително се намалија од дијагнозата до следењето. Wilcoxon Signed-Rank Test покажа силна парна разлика ( $W = -2739$ ;  $n = 129$  парови;  $p = 0,0005$ ), со средно намалување од  $2,0 \mu\text{mol/l}$ . Преовладувањето на негативните рангови (збир на негативни рангови =  $-5183$  наспроти позитивни =  $2444$ ) потврдува дека повеќето пациенти доживеале пад на креатининот со текот на времето. Спарувањето помеѓу временските точки беше ефикасно, со умерена позитивна корелација (Spearman  $r_s = 0,5393$ ;  $p < 0,0001$ ), што укажува дека пациентите со повисок почетен креатинин имале тенденција да останат повисок во однос на другите, и покрај целокупното намалување.



**Графикон 6.26** Следење на креатинин

Анализата на проценетата гломеруларна филтрациона стапка (eGFR) покажа значителен пораст во текот на периодот на следење.

**Почетна вредност (eGFR1):** Средната вредност изнесуваше 74,73 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Само 32,2% од пациентите имаа „нормална/висока“ eGFR ( $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

**При следењето (eGFR2):** Средната вредност се зголеми на 99,05 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Делот на пациенти со „нормална/висока“ eGFR порасна на 69,2%, додека процентот на пациенти со значително намалена бубрежна функција ( $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) се намали од 25,7% на 2,8%.

**Табела 6.25** eGFR во почеток и во тек на следење

|                       | eGFR1 (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) | eGFR2 (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) |
|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Mean</b>           | 74.73                              | 99.05                              |
| <b>Std. Deviation</b> | 27.86                              | 21.89                              |

**Табела 6.26** Поделба на пациентите според категорија на eGFR во текот на следење

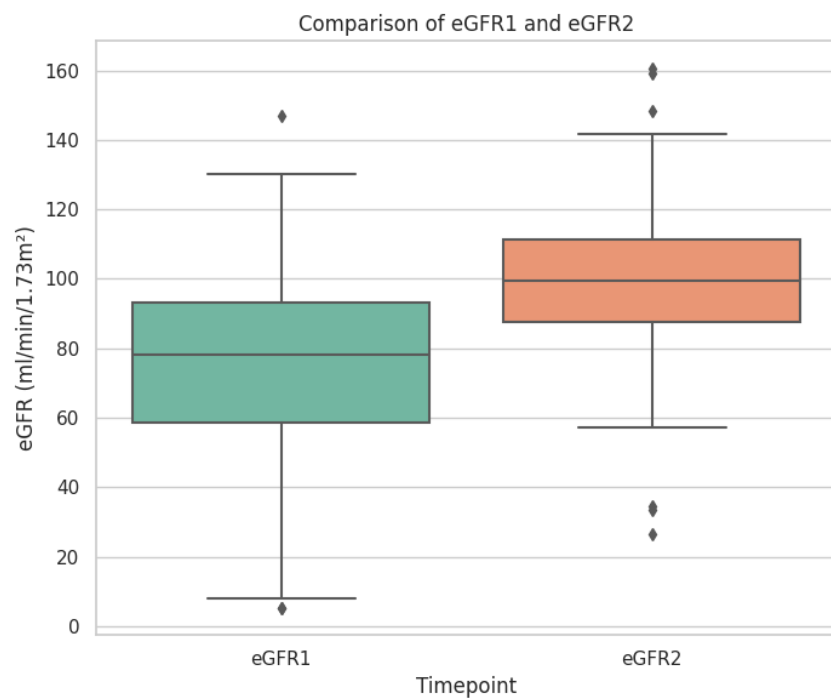
| eGFR категорија                               | Почетна (eGFR1) | Следење (eGFR2) |
|-----------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| <b>Нормална/висока (<math>\geq 90</math>)</b> | 32.2%           | <b>69.2%</b>    |
| <b>Лесно намалена (60-89)</b>                 | 42.1%           | 28.0%           |
| <b>Намалена (<math>&lt; 60</math>)</b>        | 25.7%           | <b>2.8%</b>     |

Постои статистички значајна разлика помеѓу eGFR1 и eGFR2 ( $p < 0,001$ ). Во просек, вредностите на eGFR значајно се зголемија од првата посета (средна вредност = 74,73) до контролната посета (средна вредност = 99,05), што укажува на значително подобрување на бубрежната функција со текот на времето.

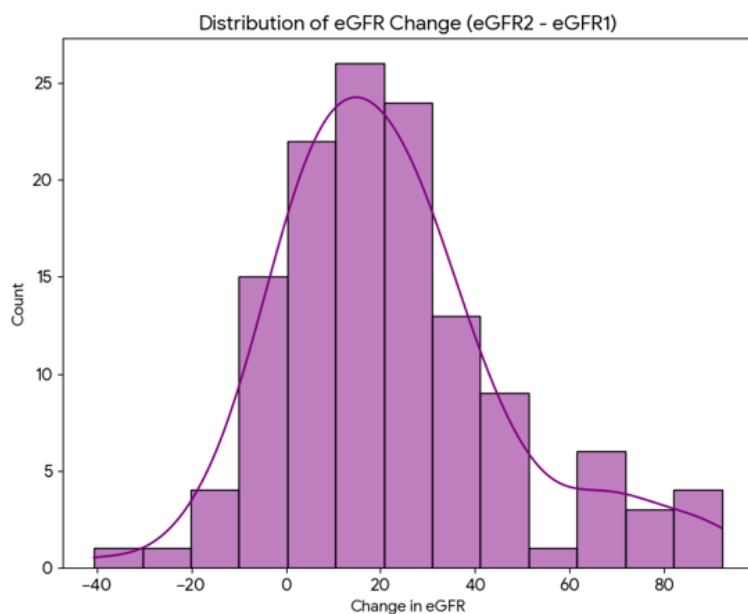
Просечното подобрување на eGFR по пациент изнесуваше +22,32 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Медијаната на промената беше +18,1 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, со широк распон на вредности, од намалување од -40,6 до зголемување од +92,2 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Кај 75% од пациентите беше евидентирано подобрување од најмалку 6,2 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. беше утврдена статистички значајна позитивна корелација помеѓу времетраењето на следењето и степенот на промената на eGFR ( $r = 0,380$ ;  $p = 0,000$ ). Највисока просечна промена на eGFR беше регистрирана кај пациентите со акутен пиелонефрит (+27,76 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), кај акутен постстрептококен гломерулонефритис (+24 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) додека кај нефротски синдром и кај случаи со непозната етиологија беа забележани поумерени просечни промени, во опсег од приближно +10 до +11 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

Беше спроведен  $\chi^2$ -тест на независност со цел да се испита поврзаноста помеѓу етиологијата на болеста и долгорочниот бубрежен исход. Анализата покажа статистички значајна асоцијација меѓу овие две варијабли  $\chi^2(10, N=174)=30.40$ ,  $p=0.0007$ . Пациентите со САКУТ и со хроничен гломерулонефритис имаа значително поголема веројатност за лош бубрежен исход во споредба со пациентите со APSGN или акутен пиелонефритис. Дополнително, Fisher's exact test потврди дека пациентите со САКУТ имаат статистички значаен ризик за прогресија кон нарушена бубрежна функција ( $p=0,014$ ). Кај пациентите со

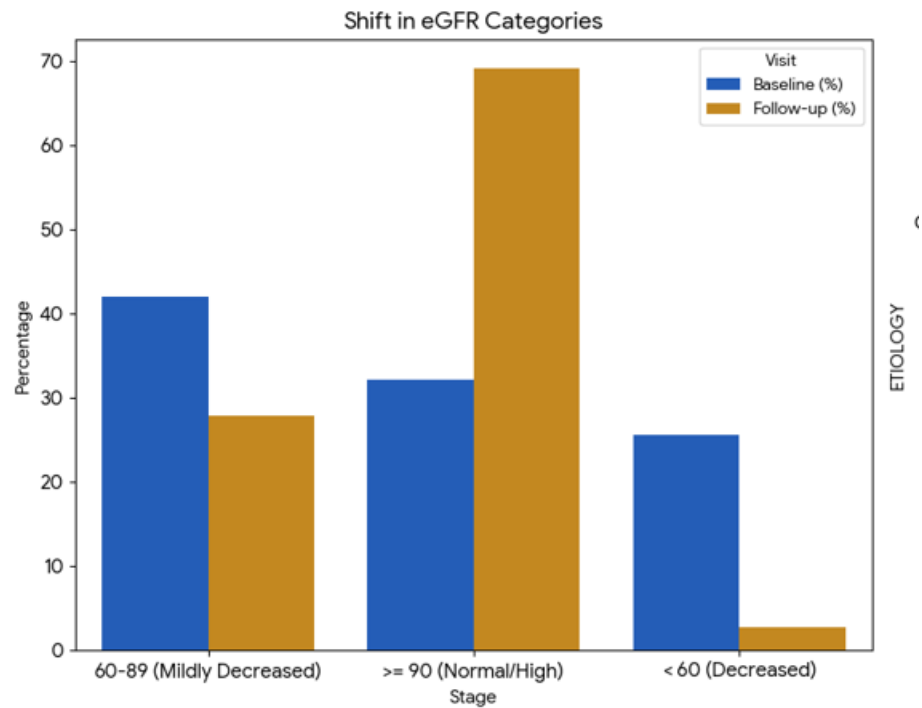
гломерулонефритис беше забележан изразен тренд кон полош бубрежен исход, кој сепак не ја достигна границата на статистичка значајност ( $p = 0,0513$ ).



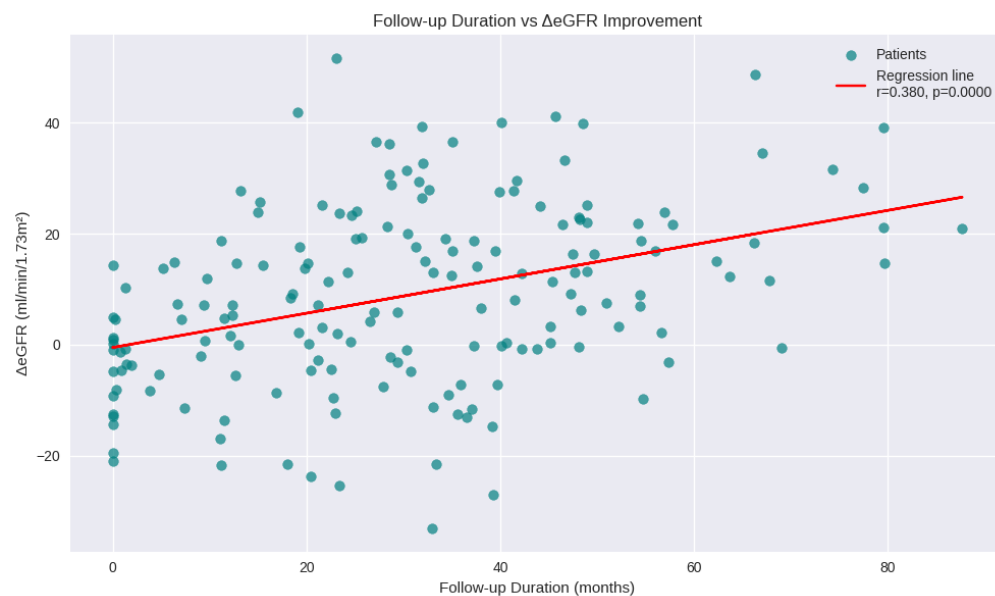
**Графикон 6.27** Компарација на eGFR во текот на следењето - Wilcoxon Signed-Rank Test  $p < 0.001$



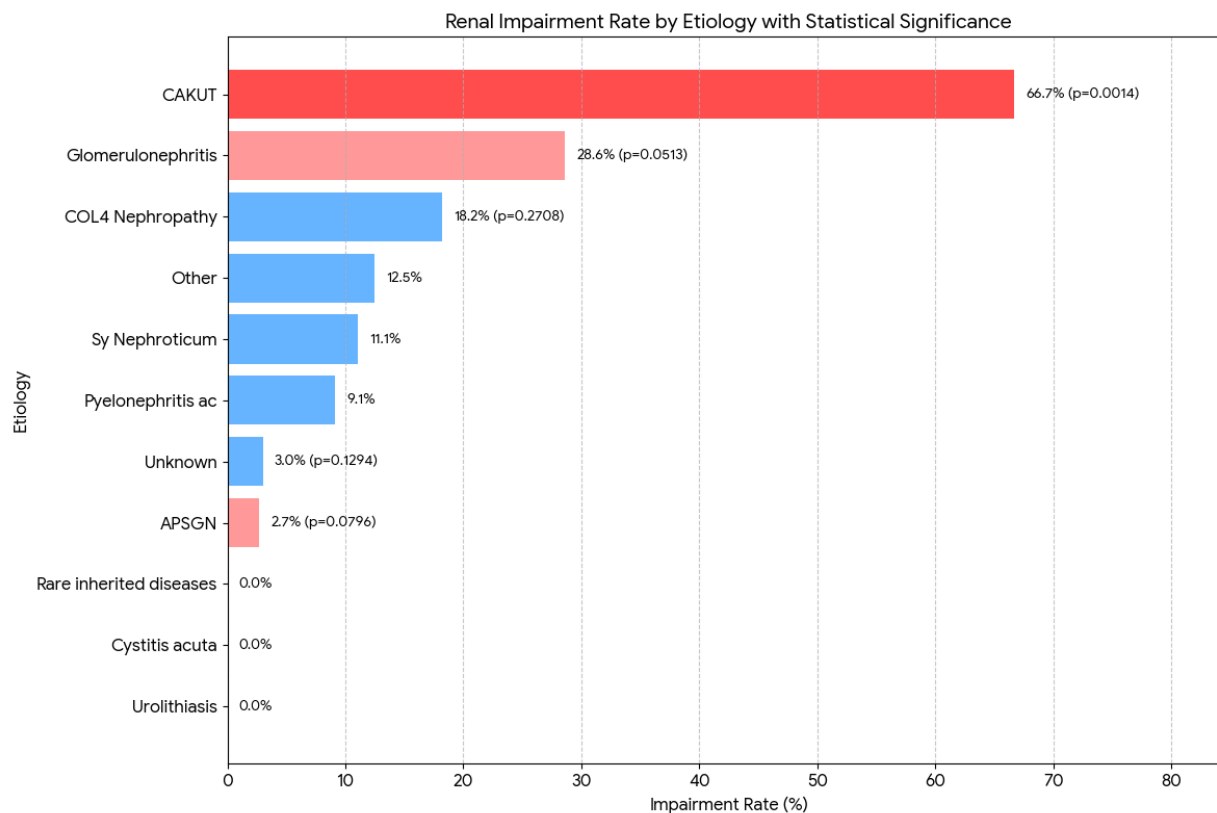
**Графикон 6.28** Дистрибуција на промена на eGFR



Графикон 6.29 Поделба на пациентите според категорија на eGFR



Графикон 6.30 Корелација меѓу времетраење на следење и степен на промена на eGFR

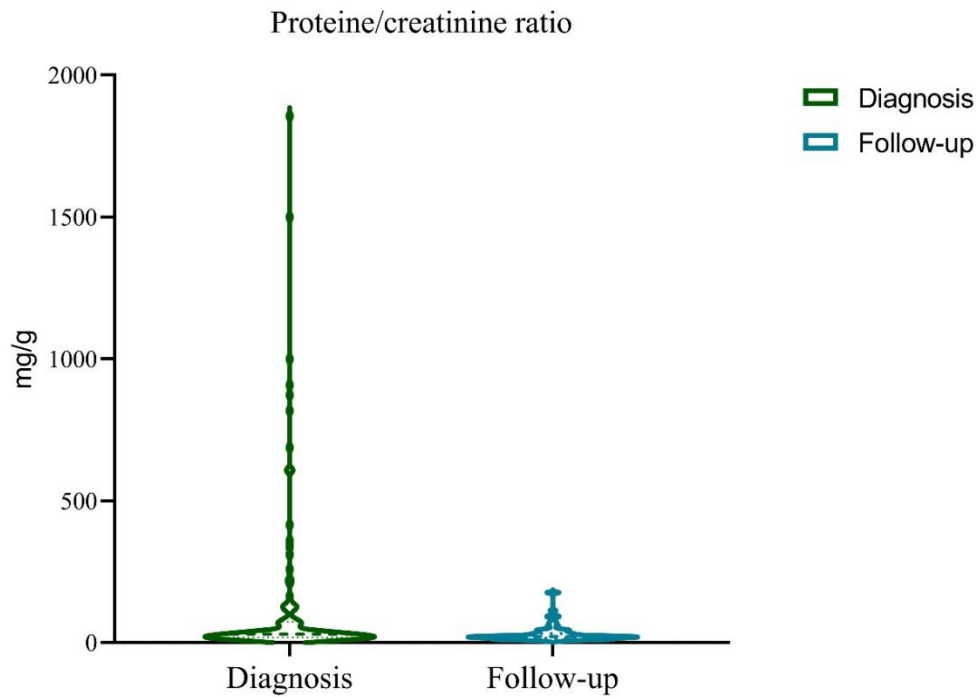


**Графикон 6.31** Процент на бубрежен исход според етиологија

Хематуријата значително се подобри од дијагнозата до следењето. Вкупно 53 пациенти преминале од макрохематурија во микрохематурија, додека само 9 пациенти покажаа спротивна промена. Ова резултираше со нето подобрување од 29,3% (95% CI 20,2%–38,5%). Точниот McNemar тест потврди многу значајна промена во статусот на хематурија ( $p < 0,0001$ ). Парниот однос на веројатности беше 0,17 (95% CI 0,08–0,34), што укажува дека пациентите имале речиси шест пати поголема веројатност да се подобрат отколку да се влошат со текот на времето.

Односот протеин-креатинин во урина покажа статистички значајно намалување од дијагнозата до следењето. Wilcoxon Signed-Rank Test покажа значајно намалување ( $W = -377,0$ ;  $n = 40$ ;  $p = 0,0103$ ), со средна промена од  $-7,78$ , што укажува на пониски протеин/креатинин вредности во урина при следењето. Преовладувањето на негативните

рангирања (–598,5 наспроти 221,5) потврдува дека повеќето пациенти доживеале подобрување. Спарувањето помеѓу временските точки покажа само слаба корелација (Spearman  $r_s = 0,26$ ), која не достигна статистичка значајност, што укажува на скромна конзистентност помеѓу почетните и мерењата при следењето.



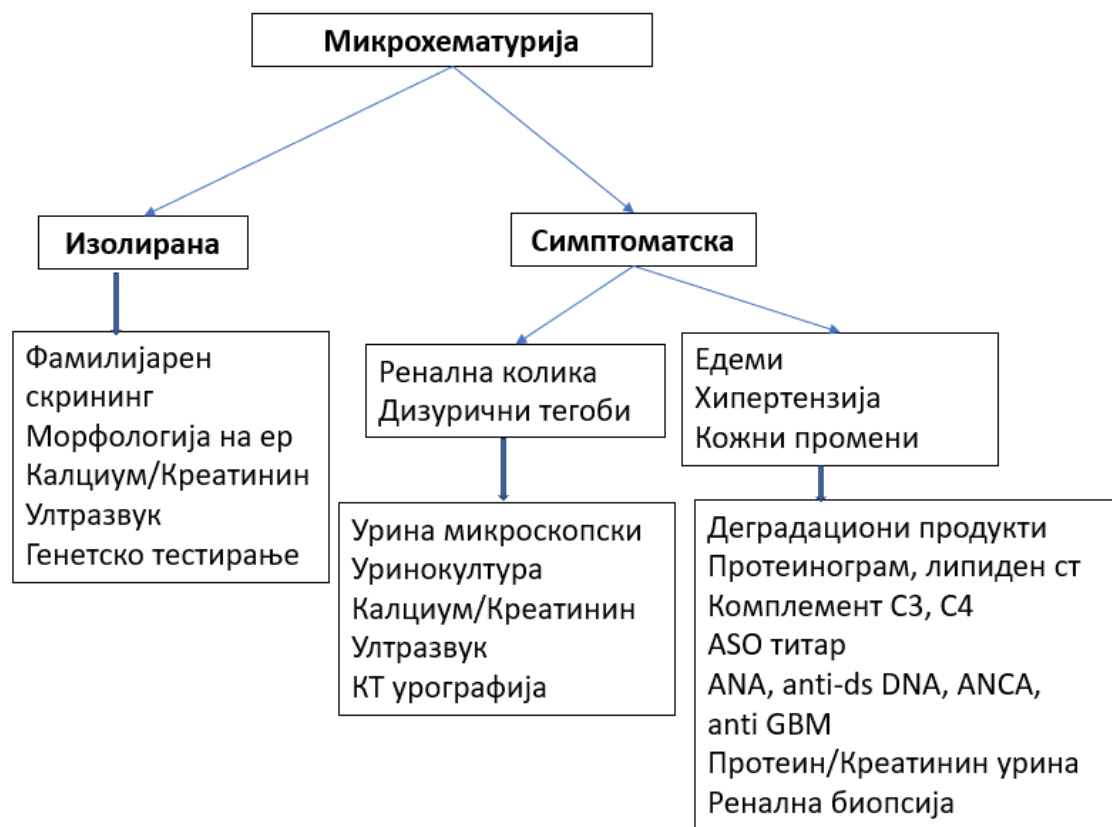
**Графикон 6.31** Следење на протеинурија

## 6.10 Алгоритам за дијагноза на хематурија кај деца

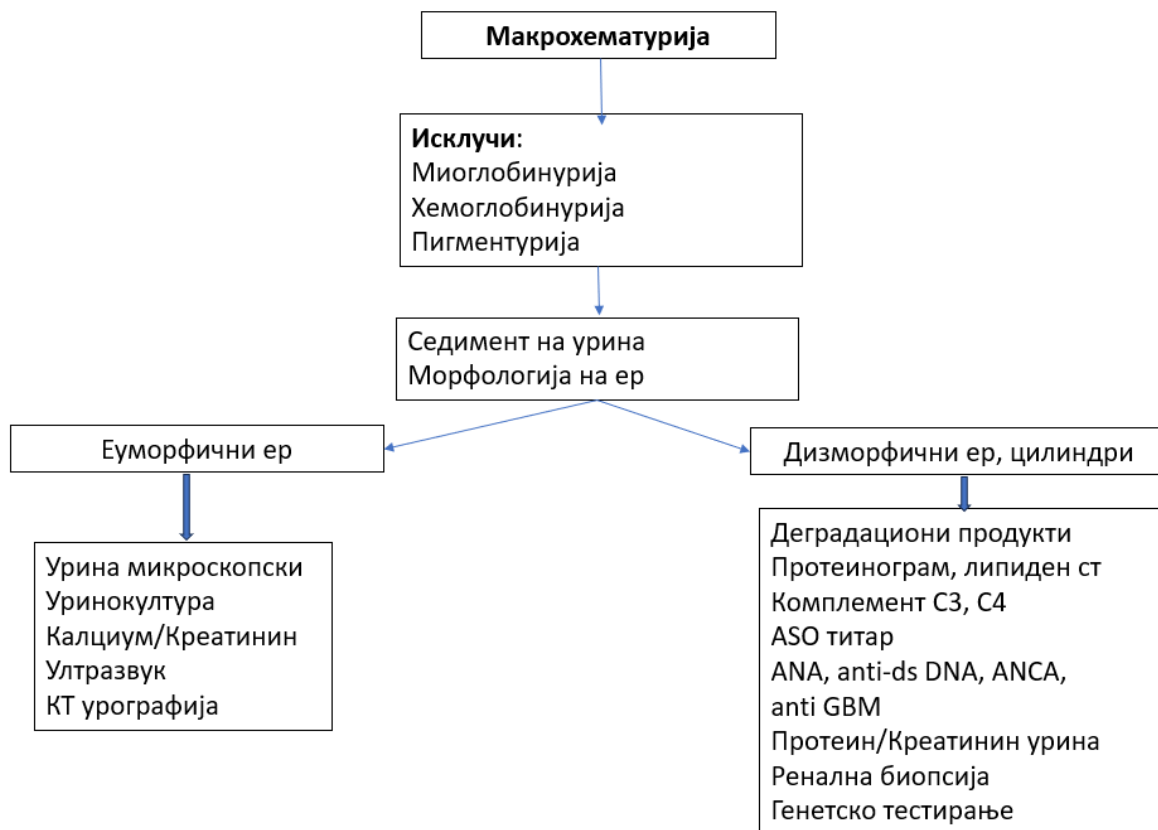
Алгоритмите за дијагноза на хематурија претставуваат систематизиран пристап кој го користиме како наш начин на работа за да обезбедиме прецизна и целосна проценка на пациентите, со минимално инвазивни методи и да се редуцираат трошоците за дијагностика и лекување.

Тие започнуваат со разликување на микроскопска и макроскопска хематурија. Со ваков структуриран пристап се овозможува навремено откривање на причината за хематурија, разликување на бенигни од сериозни состојби и донесување на најсоодветна терапевтска одлука. Во двата алгоритми клучна улога игра морфологијата на еритроцити во урина која многу брзо кон диференциација меѓу гломеруларна и негломеруларна хематурија.

Наведени се најчестите иследувања кои во најголем број на случаи водат брзо кон дијагноза, иако има и ректи случаи кои бараат специфични дијагностички методи.



Слика 6.7 Дијагностички алгоритам за микрохематурија



Слика 6.8 Дијагностички алгоритам за макрохематурија

## 7. ДИСКУСИЈА

Хематуријата е честа причина за посета на педијатар во детската возраст. Кога се обработува дете со хематурија многу е важно да не се испушти сериозна кондиција но од друга страна непотребните иследувања го оптеретуваат детето, семејството и здравствениот систем. Кај дете со микроскопска хематурија која е асимптоматска, и не е асоцирана со протеинурија или хипертензија не е потребна иницијална опсежна дијагностичка обработка. Во тој случај потребно е само следење во тек на 2-3 недели. Доколку хематуријата перзистира индицирани се дополнителни иследувања за докажување на етиологијата.

Оваа ретроспективно проспективна студија опфаќа 441 пациенти со цел да се анализираат демографските, клиничките и биолошките карактеристики, да се одредат генетските и прогностичките фактори а исто така да се одреди и исходот кај пациентите со хематурија. Групата е хетерогена, опфатени се најразлични етиологии меѓу кои и многу ретки ентитети. Најбитен дел во студијата е откривање на фамилен форми на хематурија преку фамилијарен скрининг и последователно генетско тестирање кај истите. Ваква студија во нашата држава до сега не е направена, за прв пат се прави толку голем скрининг на фамилии за хематурија и нивно генетско тестирање.

Во литература постојат повеќе објавени трудови со препорачани алгоритми за дефиниција, дијагностика и класификација на хематуријата во детската возраст. Етиологијата на хематурија во детската возраст се разликува од таа кај адултната популација.

Diven и сор предлагаат едноставен систем од четири категории за лекарите од примарната здравствена заштита кои ја проценуваат хематуријата кај децата, поврзан со практичен алгоритам за поедноставување при донесувањето одлуки. Ја класифицираат хематуријата во 4 клинички категории: асимптоматска микроскопска хематурија; симптоматска хематурија; хематурија со протеинурија и други системски знаци и макрохематурија. Секоја група има свои најчести етиологии на пр асимптоматска микрохематурија најчесто се јавува кај фамилен бенигна хематурија додека симптоматска хематурија се јавува кај уринарни инфекции и нефролитијаза [1].

Brown и Ready даваат акцент на дистинкција од гломеруларна од негломеруларна хематурија, врз основа на клиничката презентација и наодите од анализата на урината (на пр., дизморфни еритроцити, присуство на цилиндри, протеинурија). Повеќето случаи на минлива или изолирана микроскопска хематурија се бенигни и самоограничувачки. Сепак, перзистентната хематурија, особено кога е придружена со протеинурија, хипертензија или абнормална бубрежна функција, бара понатамошно испитување, вклучувајќи лабораториски анализи, имиџинг иследувања и бубрежна биопсија. Раното идентификување на сериозни состојби како што се ИГА нефропатија, Алпортов синдром или постинфективен гломерулонефритис е од суштинско значење за ран третман и спречување на долгорочни компликации [2].

Bignall и Dixon даваат структуриран пристап кон хематуријата кај децата, нагласувајќи ја важноста на разликувањето на бенигните од сериозните причини. Повеќето случаи на изолирана микроскопска хематурија се бенигни и бараат само следење. Макрохематурија или хематуријата со дополнителни наоди бара понатамошно испитување. Лекувањето е специфично според етиологијата на хематуријата. Раното препознавање и соодветното лекување ги подобруваат исходите кај засегнатите деца [105].

Епидемиолошките студии за хематурија се реализирани претежно во колективи како што се градинки и училишта, при што се скринирани голем број на деца. Овие студии ја одредуваат инциденцата на макро и микрохематуријата. Ingelfinger и сор нашле инциденца на макрохематурија од 1.3 на 1000 [11]. Микроскопската хематурија кај децата е многу почеста. Vehaskari и сор испитале 8954 деца на возраст од 8-15 години и утврдиле постоење на хематурија кај 41 од 1000 деца кога кај секое дете урината се испитала 4 пати [5]. Слично, Dodge и сор. испитале 5 последователни примероци на урина кај 12 000 школски деца на возраст над 5 години и пресметале кумулативна инциденца на микроскопска хематурија: 32 на 1000 кај девојчиња и 14 на 1000 кај машки деца [6]. Скрининг програмите помагаат за рано откривање на бубрежни заболувања. Програмата за скрининг на уринарни абнормалности во јапонските училишта, иницирана во 1973 година, ја покажа својата ефикасност со идентификување на 70-80% од случаите на мезангијален пролиферативен гломерулонефритис и 65-80% од случаите на мембранопрлиферативен гломерулонефритис.

Kitagawa и сор. со овие наоди ја нагласуваат корисноста од тестирањето со уринарен дипстик на утринските примероци урина во откривањето на субклиничка бубрежна патологија [7].

Од овој период на 13 годишен скрининг на урина во Токио, Murakami и сор. рапортирале хематурија кај 0,54% од децата од основно и 0,94% од учениците од средно училиште, заедно со стапки на протеинурија од 0,08% и 0,37%, соодветно. Овие наоди укажуваат на поголема преваленца на абнормалности на урината кај повозрасни.

Vivante и сор. спроведоа голема кохортна студија на над 1,2 милиони израелски адолесценти и млади возрасни, откривајќи дека перзистентна асимптоматска микроскопска хематурија е присутна кај 0,3% од лицата и е поврзана со 19-кратно зголемен ризик од развој на бубрежна болест во крајна фаза (ESRD) во текот на 22-годишно следење. Иако апсолутниот ризик остана низок (0,7%), наодите го нагласуваат неговиот потенцијал како ран маркер за примарна гломеруларна болест [10].

Yanagihara и сор објавиле резултати од 30 години уринарен скрининг по основни и средни училишта во Јапонија, и констатирале дека преваленцата на хематурија варира според возраста и степенот на скрининг. Имено кај основните училишта на првиот скрининг инциденцата на микрохематурија хематурија била 0.83 % додека на вториот скрининг 0.45%. Кај учениците од средните училишта инциденцата на хематурија била 1.1 % додека на вториот скрининг 0.40%. Падот на процентот помеѓу првиот и вториот скрининг сугерира дека некои почетни позитивни резултати можеби биле транзиторни или лажно позитивни, кои биле исклучени при повторното тестирање [106].

Интересна е студијата на Parakh и сор. кои направиле тестирање на урина кај 2.243 асимптоматски непалски ученици на возраст од 5 до 15 години, 123 (5,5%) покажале хематурија или протеинурија на првото тестирање со дипстик, но само 16 (0,7%) имале перзистентни промени при повторено тестирање, од нив кај 10 (0,4%) се потврдило постоење на ренална абнормалност, гломерулонефритис се дијагностицирал кај 5 случаи (0,2%), едно дете имало акутен постстрептококен гломерулонефрит а кај 4 деца се дијагностицирал ран лупус нефритис, што укажува како евтиниот скрининг со дипстик може да ја разоткрие тивката инволвираност на бубрезите кај педијатрискиот лупус [107].

## 7.1 Демографски карактеристики

При појава на хематурија и протеинурија, социодемографските фактори исто така имаат многу големо влијание како што се полот, возраста, БМИ и урбанизацијата односно местото на живеење.

Chen и сор. објавуваат лонгитудинална кохортна студија спроведена во Тајван, при што го истражувале влијанието на социодемографските фактори врз преваленцата на хематурија и протеинурија кај децата на училишна возраст. Анализирајќи ги податоците од над 16.000 ученици помеѓу 2008 и 2015 година, истражувачите утврдиле дека хематуријата била почеста кај девојчињата, учениците од четврто одделение и оние што живеат во рурални или приградски области, додека протеинуријата била значително почеста кај учениците од четврто одделение и децата со недоволна тежина, но поретка кај приградското население. Вкупната преваленца на перзистентна хематурија била 1% додека на протеинурија 0.2%. Овие наоди сугерираат дека географската локација, возраста, полот и индексот на телесната маса играат значајна улога во здравјето на бубрезите кај децата [108].

Истата група на автори прават пресечна студија во 2013 година при што испитуваат 9544 ученици анализирајќи ги повторно социо – демографските фактори кои се поврзани со појава на хематурија и протеинурија. Во оваа студија констатирале дека ученичките, од повисоките одделенија, од аборицинска етничка припадност и оние што живеат во рурални средини имале значително поголем ризик за хематурија. Учениците со помала телесна тежина имале помала веројатност за појава на хематурија (OR 0,53). Учениците од повисоките одделенија имале значително зголемен ризик и за лесна (OR 10,67) и за тешка (OR 3,22) протеинурија [109].

Студијата од Srinivasulu и сор. од Индија, меѓу 1.626 деца кои биле прегледани, демографските карактеристики откриле важни здравствени разлики: женските деца, и покрај тоа што сочинуваат помал дел од кохортата (45,69%), покажале значително поголема преваленца на хематурија (1,08% наспроти 0,23%) и инфекции на уринарниот тракт (2,02% наспроти 0,57%) во споредба со машките, што укажува на подложност поврзана со полот. Стапките на бубрежни абнормалности биле прилично конзистентни низ возрасните групи, почнувајќи од 2,07% до 2,43%, при што изолираната протеинурија достигнувала врв на возраст од 10-11 години (0,44%) и била отсутна и кај најмладите и

кај најстарите групи. Урбаните ученици имале малку помала преваленца на абнормалности (2,14%) од руралните ученици (2,44%), што укажува на потенцијални разлики во факторите поврзани со животната средина или здравствената заштита, нагласувајќи ја потребата од насочени стратегии за скрининг кои ги земаат предвид полот, возраста и регионалните варијации - дури и кај асимптоматските популации [110]. Слични податоци објавиле Zhong и сор. од Пекинг, Кина, од едно големо истражување во кое учествувале над 70.000 деца. Девојчињата имале двојно поголема веројатност да покажат абнормалности во урина во споредба со момчињата, што укажува на предиспозиција базирана на пол. Возраста била уште еден значаен фактор, со највисока преваленца забележана кај 12-14-годишните, веројатно поради хормонални промени или промени во животниот стил за време на адолесценцијата. Децата чии старатели имале пониско образование (средно образование или помалку) имале поголема веројатност да покажат абнормални резултати, што укажува дека социоекономскиот статус и здравствената писменост може да играат улога во здравјето на бубрезите кај децата. Дополнително, географската локација била поврзана со абнормални наоди, што укажува на потенцијални еколошки или регионални нееднаквости во пристапот до здравствена заштита или изложеноста на фактори на ризик [111].

Резултатите од пресечната студија на Owolabi и сор. опфаќаат податоци од 420 анкетирани адолесценти од Нигерија од нив кај 80 е направена биохемиска проценка. Просечната возраст на адолесцентите била од  $14,0 \pm 2,3$  години. Протеинурија била присутна кај 10% од учесниците, а хематурија кај 16%. Врз основа на проценките на исхраната, 16,2% биле со прекумерна тежина и 3,5% биле обезни според БМИ. Мерењето на серумскиот креатинин кај 80 волонтери, 6,8% имале  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  и 42,5% биле со  $eGFR < 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Биваријантната анализа идентификувала значајни асоцијации помеѓу нарушена функција на бубрезите и возраста (OR 4,8), типот на училиште (OR 0,28) и абнормалната телесна тежина (OR 0,27). Овие наоди ја нагласуваат врската помеѓу нутритивниот статус на адолесцентите и раните знаци на бубрежна инсуфициенција, зајакнувајќи ја потребата од интегрирани програми за скрининг во иницијативите за здравје во училиштата [112].

Студијата на Nothan и сор. спроведена во Саудиска Арабија, опфатила 401 здрави адолесценти (просечна возраст  $13,87 \pm 1,27$  години) и открила висока стапка на

хипертензија (17,2%), дебелина (19,2%), протеинурија (10,2%) и хематурија (17%). Кај машките биле почести хипертензија и дебелина, а дебелината била идентификувана како најзначаен ризик фактор за хипертензија (OR 2,87, 95% CI: 1,9–4,3). Дополнително, 3,1% од учесниците имале и хематурија и протеинурија. Овие истражувања истакнуваат дека прекумерната телесна тежина е важен ризик – фактор за ренални и кардиоваскуларни болести кај младите, истовремено укажувајќи за потреба од рани скрининг – програми и превентивни стратегии во различни [113]

Rahman и сор. скринираат деца од 661 јавни ушилишта за да се детерминира преваленцата на хипертензија и нејзина асоциација со ризик фактори како што се покачен БМИ, асимптоматска хематурија и протеинурија. Просечната возраст на децата била  $14 \pm 1,3$  години додека просечниот БМИ  $18,5 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ . Кај поголемиот дел (81,8%) од децата се покажало дека се нормотензивни. Прехипертензија е забележана кај 15%, а хипертензија кај 3% од децата. Прекумерна тежина е забележана кај 7,7%, а дебелина кај 1% од децата. Независните фактори на ризик за хипертензија и прехипертензија биле возраста на детето (RR 1,2 95% CI 1-1,4), полот (RR 2,0 за женски род 95% CI 1-4,4), BMI >25 (RR за BMI 25-30 = 2,6, RR за BMI >30 = 4,3), позитивен тест на урина за протеинурија (RR = 2,3 95% CI 0,7-7,7) и позитивен тест на урина за хематурија (RR 1,0 95% CI 0,2-8,3). Оваа студија повторно укажува дека хипертензијата кај децата е силно поврзана со дебелина, асимптоматска протеинурија и хематурија [114].

Во нашата група на испитаници 212 деца беа машки додека женски деца беа 229, статистичката анализа не покажа доминација на женскиот пол како што е наведено во литература меѓутоа тоа најверојатно се должи на тоа што нашиот примерок не е репрезентативен за епидемиолошка обработка односно се работи за селектирана група на деца кои се упатуваат кон терциерна установа. Во однос на типот на хематурија од нашата анализа на пациентите се покажа дека микрохематурија е почеста кај женските деца. Макроскопската хематурија во нашата група на испитаници покажа дека се јавува почесто кај поголемите деца. Од демографските фактори беше анализиран етницитетот со што се покажа дека макрохематуријата е почеста кај ромската популација што се должи на почестатата појава на акутен постстрептококен гломерулонефрит заради понискиот социоекономски статус на ромската популација.

## 7.2 Етиологија на хематурија

### 7.2.1 Етиологија на макрохематурија

Макрохематуријата кај децата не е толку честа но претставува клинички значаен симптом со широка диференцијална дијагноза. Податоците во согласност со објавените студии, ги истакнуваат уринарните инфекции, хиперкалциуријата, гломеруларните заболувања и структурните абнормалности како најчести етиологии, додека поретки причини како што се траума, хематолошки нарушувања и малигни тумори, исто така, мора да се земат предвид.

Greenfield и сор. објавуваат резултати од 10-годишен преглед на 342 педијатриски пациенти со макрохематурија, 19% од момчињата имале бенигна уретрорагија, 14% имале траума, а уште 14% имале инфекции на уринарниот тракт, од кои 10 имале и вродени аномалии. Вкупно, 13% од сите пациенти имале една или повеќе вродени уролошки аномалии, вклучувајќи везикоуретерален рефлукс (6,4%), валвула на задна (2,9%) и опструкција на уретеропелвичниот спој (2,3%). Калкулуси биле пронајдени во 5% од случаите, додека туморите биле ретки (0,9% имале карцином и 0,3% имале Wilms-ов тумор). Имено, 34% од пациентите (претежно момчиња) немале препознатлива причина. Овие наоди истакнуваат дека макрохематуријата кај децата е најчесто бенигна, при што момчињата се диспропорционално засегнати во речиси сите етиолошки категории [115].

Youn и сор следат 100 деца и адолесценти со макроскопска хематурија, кај 18 пациенти клиничките податоци биле инсуфициентни, така да анализата и следењето беа можни кај 82 пациенти. Гломеруларна хематурија била детектирана кај 24 пациенти, додека најголем број се должеле на ИГА нефропатија (n=13) и Алпортов синдром. Негломеруларна причина за хематурија била детектирана кај 56 пациенти, а најчеста причина била идиопатска хиперкалциурија (n=9) и хеморагичен цистит (n=7). Кај 26 пациенти со негломеруларна хематурија причината не била утврдена. Дијагнозата не била утврдена ниту кај двајца пациенти кај кои потеклото на хематуријата не били дефинирано (гломеруларна/негломеруларна). Осумнаесет пациенти со недефинирана негломеруларна хематурија беа следени, и само 3 од нив покажаа релапс на

макрохематуријата, што укажува дека прогнозата на негломеруланрна хематурија е одлична [116].

И во нашата група на испитаници како и во литература кај 29.8 % со макрохематурија не беше откриена причината за хематурија и тие пациенти се претежно машки деца односно кај 37/70 машки деца етиологијата на макрохематуријата остана непозната. Друга честа етиологија кај макрохематурија е акутен постстрептококен гломерулонефритис и другите форми на хроничен гломерулонефритис како и уrolитијаза.

### 7.2.2 Етиологија на микрохематурија

Изолираната микроскопска хематурија може да биде предизвикана од мноштво потенцијално бенигни или сериозни состојби, вклучувајќи уролошки проблеми, бубрежни калкули, гломеруларни заболувања, како што се нарушувања на гломеруларната базална мембрана, хематолошки абнормалности и други.

Vivante и сор. во студија на 1,2 милиони адолесценти и млади возрасни, тестирани при рекрутирање во израелската војска, откриле микроскопска хематурија кај 0,3% од пациентите. Важно е да се напомене дека присуството на микроскопска хематурија не е универзално бениген наод. Прилагодениот коефициент на ризик за ESKD кај пациенти со микроскопска хематурија во текот на 20 години следење било 18,5 (95% confidence interval, 12,4 до 27,6), иако апсолутниот ризик останал низок [10].

Güven и сор. објавиле ретроспективна анализа на 106 педијатриски случаи на перзистентна асимптоматска микроскопска хематурија, при што 65% (69/106) од пациентите биле девојчиња. Кохортата била составена претежно од деца со изолирана микроскопска хематурија, што претставувале 95% (101/106) од случаите, додека само 5% (5/106) имале придружна блага протеинурија. Ренална биопсија била извршена кај 14 пациенти, откривајќи преминација на херeditарна нефропатија во обете групи: 40% (2/5) од случаите со придружна блага протеинурија и кај 44% (4/9) од биопсираниите со изолирана микрохематурија. Фокална сегментна гломерулосклероза била дијагностицирана кај уште 40% (2/5) од пациентите со придружна блага протеинурија. Интересно е што ниту едно од децата не покажало нарушена бубрежна функција за време на следењето, што укажува на генерално поволна прогноза. Сепак, 1 пациент (20%) во групата со придружна протеинурија развил хипертензија, а 2 пациенти (приближно 2%) од групата со изолирана микрохематурија прогредирале кон протеинурија. Овие наоди ја поддржуваат препораката за селективна ренална биопсија и ја нагласуваат важноста на долгорочното следење, особено за случаи кои покажуваат дополнителни маркери на ризик како што се протеинурија или хипертензија [117].

Trachtman и сор. во серија од 76 педијатриски пациенти (на возраст од 3 до 19 години) кај кои е направена биопсија поради изолирана хематурија, 43 (56%) имале абнормална хистологија: 17 (40%) тенка гломеруларна базална мембрана, 9 (21%) Алпортов

синдром, 8 (19%) IgA нефропатија и 7 (16%) C3 васкуларни депозити. Пациентите биле поделени во три подгрупи - изолирана микроскопска хематурија ( $n = 42$ ), микроскопска хематурија плус фамилна историја ( $n = 15$ ) и микроскопска хематурија плус  $\geq 1$  епизода на макрохематурија ( $n = 19$ ) - а процентот на абнормални биопсии постепено се зголемувал во овие групи ( $\chi^2 = 10$ ,  $P < 0,007$ ). Ниту полот, ниту возраста на почетокот, ниту времетраењето на хематуријата не корелирале со патологијата. Овие наоди укажуваат на тоа колку семејната историја и епизодите на макрохематурија треба да влијаат на одлуките за биопсија и да поттикнат генетско тестирање [118].

Clark и сор. објавуваат податоци од седум студии во кои учествувале 1.092 деца,. Ги испитале етиологиите зад изолираната микроскопска хематурија и комбинираната микроскопска хематурија со протеинурија. Меѓу 857 деца кои имале изолирана микроскопска хематурија, 364 случаи (42,4%) имале препознатлива причина. Најчестите дијагнози биле болест на тенка базална мембрана со 130 случаи (15,2%), проследен со IgA нефропатија во 89 случаи (10,4%) и хиперкалциурија без нефролитијаза во 66 случаи (7,7%). Спротивно на тоа, групата од 235 деца кои имале и микроскопска хематурија и протеинурија имале значително поголем дијагностички принос, при што 191 случај (81,3%) биле поврзани со специфични состојби. IgA нефропатијата била доминантен наод, присутен во 104 случаи (44,3%), додека болеста на тенка базална мембрана била пронајдена во 30 случаи (12,8%), а мезангијален пролиферативен гломерулонефритис во 21 случај (8,9%). Овие наоди ја истакнуваат зголемената веројатност за откривање на патологија кога хематуријата е придружена со протеинурија [119].

Во нашата група на пациенти со микроскопска хематурија најчестата етиологија беше акутен пиелонефрит (42.6%), следена од COL4 асоцирана нефропатија (18%). Етиологијата остана непозната во 16.7% од случаите.

### 7.3 Евалуација на морфологија на уринарни еритроцити

Испитувањето на уринарниот седимент е едноставна и неопходна алатка во дијагностичкиот пристап кај пациенти со хематурија. Различни гломеруларни и негломеруларни заболувања можат да предизвикаат хематурија. Добро обучен експерт може да направи разлика помеѓу овие две форми на хематурија со испитување на уринарниот седимент под едноставен светлосен микроскоп.

Врз база на морфологијата на уринарни еритроцити може да се изврши диференциација помеѓу гломеруларна и негломеруларна хематурија преку три карактеристични наоди. Прво, најубедлив наод за гломеруларна хематурија е присуство на еритроцитни и/или на хемоглобински цилиндри. Во дебелиот асцендентен крак на Хенлеовата петелка се секретира мукропротеин наречен уромодулин или Tamm Horsfall -ов протеин. Во доволно концентрирана урина ( $CT > 1010$ ) и ацидифициран урина ( $pH < 6$ ) овој мукопротеин се трансформира во гелатиозна супстанца, која ја прифаќа контурата на тубуларниот лумен. Сите клетки и протеини кои се филтрираат се инкорпорираат во овој цилиндар. Создавањето на цилиндарот се комплетира во заедничките собирни каналчиња. Клетките кои се јавуваат во урината од пониските партии на пр од мочен меур не можат да се инкорпорират во цилиндарот, од тие причини сите клетки што се наоѓаат во цилиндарот потекнуваат од нефронот и се доказ за гломеруларно потекло на крварењето.

Второ, дизморфични еритроцити се појавуваат во урината кога физиолошката гломеруларна бариера е нарушена. Штом гломеруларната базална мембрана станува пропустлива за еритроци, тие го менуваат својот изглед. Дизморфичните еритроцити имаат различни морфолошки особености вклучувајќи: евагинација на еритроцитната мембрана, формирање на прстени, различност во големината, губиток на хемоглобинот. Тие ја задржуваат својата карактеристична форма дури и кога перзистираат во урината подолг период [120].

Ин витро студијата покажа дека само осмотските промени во урината не водат до формирање на дизморфични еритроцити туку во комбинација со хемолитично милје. Откако настапила промена во изгледот на еритроцитот, тој не може да си го поврати својот оригинален изглед [121].

Трето, акантоцити или G1 клетки се еритроцити со “blebs and bulbs” на нивната мембрана. Некои автори сметаат дека присуството на акантоцити е поспецифично за гломеруларни заболувања отоколку дизморфичните еритроцити. Во студијата на Köhler и сор, пациентите со гломерулонефритис потврдени со биопсија, акантоцитите претставувале просечно 12,4% од сите уринарни еритроцити. Повпечатливо е што акантоцитија  $\geq 5\%$  била присутна кај 75 од 143 такви пациенти, што дава сензитивност од 52%. Спротивно на тоа, само 4 од 187 лица со негломеруларна болест имале акантоцити, покажувајќи висока специфичност од 98%. Овие бројки сугерираат дека акантоцитијата  $\geq 5\%$  претставува индикатор за гломеруларна хематурија [122].

Слични податоци објавуваат и други автори. Lopez и сор компарираат меѓу дизморфични еритроцити и акантоцити, како маркер за дистинкција меѓу двете форми на хематурија и од кохортата на 170 пациенти докажуваат дека акантоцитија  $>5\%$  покажува супериорни дијагностички перформанси за гломеруларна хематурија, со сензитивност (88%) и специфичност (100%) што ја надминуваат онаа на традиционалното присуство на дизморфични еритроцити  $>35\%$  [123]. Dinda и сор. исто така наоѓаат присуство на 20.6% акантоцити од сите дизморфични клетки кај нивните пациенти со гломеруларни заболувања [124].

Микроскопската техника бара време и е субјективна т.е. постојат интеробсервер варијации. Rath и сор од Guy's Hospital, Лондон, ја евалуираат морфологијата на уринарните еритроцити со користење на стандардна светлосна микроскопија во 122 примероци од 99 пациенти со хематурија со цел да се одреди потеклото на крварењето, 84% од гломеруларните и 91% од негломеруларните крварења беа коректно идентифицирани во однос на дијагнозата која што беше поставена со ренална биопсија кај 51 пациент или со други клинички тестови кај 48 пациенти. Во студијата не е утврдена предност на фазно – контрастната микроскопија во однос на стандардната, дури и при преглед на нецентрифугирани уринарни примероци [125].

Favaro и сор сериозно ставаат знак на прашање на вредноста на морфологијата на уринарните еритроцити во локализација на хематуријата. Како метода користеле фазно контрастна микроскопија. Анализирале 129 амбулаторни пациенти со перзистентна изолирана микрохематурија, 31 пациент и покрај хематурија имале умерена протеинурија (до 1 грам/дневно) додека 21 имале хипоалбуминемија. Пациентите се

следени во так на 6 години. Во тој период кај 6 пациенти е направена ренална биопсија заради појава на атаки на макрохематурија со протеинурија 2-3 гр/дневно. Гломеруларно крварење било идентифицирано само кај 14.7% од пациентите и покрај присуство на перзистентна микрохематурија асоцирана со протеинурија или микроалбуминурија. Реналното потекло на уринарните еритроцити корелирало со хистолошките наоди само кај 2 од 6 пациенти со дизморфична еритроцитурија кои развиле протеинурија (над 1 g/ден), а ниту еден со изоморфни еритроцити не покажал уролошки абнормалности [126].

Наспроти претходните студии Mehta и сор. кај 87 пациенти со значајна хематурија, ја оцениле ефикасноста на три вообичаени техники на микроскопија за идентификување на изворот на крварење. Меѓу нив, 45 имале гломеруларна, а 42 имале негломеруларна хематурија. Фазно контрастна микроскопија се покажала како најсензитивен метод за откривање на гломеруларна хематурија, со стапка на откривање од 91,1%, веднаш по неа следуваат Wright-овото боење со 82,2% и светлосната микроскопија на необоена урина со 66,7%. Интересно е што сите три методи покажале еднаква сензитивност - 92,9% - во откривањето на негломеруларна хематурија. Овие наоди ја нагласуваат дијагностичката вредност на фазната контрастна микроскопија [127].

**Фиксиран уринарен примерок:** Евалуацијата на седиментот на урина за проценка на морфологијата на еритроцити бара експертиза а од друга страна нестабилноста на целуларните елементи бара преглед на седиментот на урината најкасно 1 час по мокрењето. За овој метод со фиксација на уринарен примерок се користи специјална солуција. Niussen и сор. компарираа наоди на стандарден микроскопски преглед со преглед на фиксирани уринарни примероци после 10 дена стоење на собна температура. Постоела висока корелација помеѓу процентот на дизморфични еритроцити и цилиндри во фиксирани и свежи уринарни примероци [128].

Најсофистицирана метода за дефинирање на морфологијата на уринарните еритроцити претставува **трансмисиона електронска микроскопија (ТЕМ)**. Таа нуди слика со висока резолуција на морфологијата на еритроцитите во урината. Подготовката на примероците за ТЕМ е прецизен процес бидејќи примерокот мора да биде екстремно тенок (обично < 100 nm) и минува низ неколку фази – фиксација, дехидрација, вклопување, сечење и боење.

Дизморфичните еритроцити често укажуваат на гломеруларна хематурија, каде што еритроцитите се оштетени додека минуваат низ гломеруларната филтрациона бариера. ТЕМ може да покаже: мембранско создавање меурчиња; неправилни форми како акантоцити; рапава површина на еритроцитот или везикулација. ТЕМ може исто така да детектира наночестички или имуни комплекси на површината на еритроцитите, особено во состојби како IgA нефропатија. Еуморфните еритроцити укажуваат на крварење од дисталниот уринарен тракт (на пр., мочен меур или уретери) и изгледаат нормално по форма под ТЕМ [129].

Во нашата серија на пациенти беше реализирана морфологија на еритроцити под светлосен микроскоп кај 42/435 пациенти (9.7 %), од 32 пациенти со макрохематурија 24/32 имаа дизморфични еритроцити а 8/32 еуморфични еритроцити. Од 10 пациенти со микрохематурија само кај 1/10 беа видени еуморфични еритроцити додека кај 9/10 беа дизморфични. Оваа метода е едноставна и во нашиот алгоритам на работа е една од клучните алки за добивање на насока на понатамошна обработка на пациентите.

## 7.4 Хематурија и протеинурија

Истовременото присуство на хематурија и протеинурија кај педијатриски пациенти е клинички значаен наод кој често бара подлабока евалуација. Иако изолираната хематурија или протеинурија може да бидат бенигни или минливи, нивната комбинација често укажува на гломеруларно зафаќање и потенцијално прогресивно бубрежно заболување. Раното препознавање и соодветниот дијагностички преглед се од клучно значење, бидејќи навремената интервенција може да влијае на прогнозата.

Вообичаените методи за мерење на протеинурија вклучуваат квалитативни техники т.е. одредување со тест трака, и квантитативни техники како што се 24-часовното собирање урина или одредување на соодносот протеини-креатинин од примерок урина, особено корисно во педијатриски случаи каде што собирањето на урина во текот на целиот ден е непрактично. За диференциација помеѓу гломеруларна и тубуларна протеинурија се користи методата SDS-PAG електрофореза која се базира на одвојување на уринарните протеини врз основа на молекуларната тежина. Аполипопротеин A1 (APO A1) е маркер за постренална хематурија и протеинурија, тој се појавува како протеинска фракција од 28 kDa кај пациенти со хеморагичен циститис или други постренални хематурии. Предноста на оваа метода е што не бара свеж примерок на урина. Електрофореза на уринарни протеини помага и во детекција на ниско-молекуларна протеинурија која се среќава кај одредени тубулоинтерстицијални заболувања како на пр. Dent- ова болест, и Lowe syndrome.

При присуство на протеинурија треба да се исклучи и една бенигна состојба која се среќава кај 2-5% од децата а тоа е ортостатската протеинурија. Таа е почеста кај адолесцентите а ретко се среќава после 30 – тата година од животот. За докажување на ортостатска протеинурија се користи тест на оптеретување со три примероци урина. Доколку во првиот утрински примерок протеинуријата е во граници на нормала и потоа се зголемува со оптеретувањето претставува доказ дека се работи за ортостатска протеинурија. Кај овие пациенти е потребно следење еднаш годишно но нивната прогноза е поволна и со текот на возраста поминува.

Springberg и сор публикуваат резултати од студија во која следеле адолесценти со ортостатска протеинурија во тек на 20 години при кај сите испитаници бубрежната функција останала нормална. Кај 6 од нив и понатаму перзистирала протеинурија [130]. Кај одреден број на пациенти со ортостатска протенурија се крие Nutcracker syndrome. Park и сор. публикуваат истражување кое го спровеле на 47 деца со ортостатска протеинурија. Ги споредиле мерењата на еходоплер на левата бубрежна вена кај деца со ортостатска протеинурија и здрави контроли за да се проценат знаци на Nutcracker syndrome. Пациентите со ортостатска протеинурија имале абнормални нивоа на антеропостериорен дијаметар кај 57,4% и максимална брзина на проток кај 63,8% [131]. Појава на протеинурија е ризик фактор за прогресија кон хронична бубрежна болест затоа при обработка и следење на децата со хематурија, протеинуријата е таа која алармира дека постои ризик за прогресија.

Студијата на Kajiwaга и сор. покажува дека скринингот на урина во училиштата со користење на соодносот протеин/креатинин е изводлив метод за рано откривање на хронична бубрежна болест (ХББ) кај деца. Во текот на 7 години, 14.606 ученици на возраст од 6 до 15 години биле скринирани, што резултирало со 77 позитивни случаи и 7 со потврдена дијагноза на ХББ со висок ризик. Важно е да се напомене дека три од овие случаи веројатно би останале неоткриени без протоколот за скрининг. Програмата успешно идентификувала сериозни бубрежни состојби како што се IgA нефропатија, мембранопрлиферативен гломерулонефрит и фокална сегментна гломерулосклероза во рана фаза, потенцијално спречувајќи прогресија во бубрежна болест во крајна фаза. Студијата, исто така, открила дека 78% од случаите со помал ризик се нормализирале во рок од една година [132].

Chang-Chien и сор објавуваат податоци кај 37.645 деца во терциерна здравствена установа кај кои што била тестирана урина за протеинурија, при што кај 2,3% (околу 866) е утврдена перзистентна протеинурија. Овие деца биле категоризирани според сериозноста - лесна, умерена или тешка - врз основа на нивото на протеини. Во групата со лесна форма (~288 деца), често не биле идентификувани јасни причини. Спротивно на тоа, во групите со умерена форма (~288) и тешка форма (~290), акутното бубрежно оштетување била најчеста причина, проследена со системски еритемски лупус, нефротски синдром кортикосензитивен и конгенитални аномалии на уrogenиталниот

тракт. Постоела значајна разлика во стапката на хронична бубрежна инсуфициенција меѓу трите групи. Предвременото породување со екстремно ниска родилна тежина исто така била главен фактор поврзан со хронична бубрежна инсуфициенција [133].

Анализата на протеинуријата во нашето истражување откри статистички значајна разлика во екскрецијата на протеини помеѓу двете групи пациенти. Пациентите со макрохематурија покажаа доминантно повисоки вредности на протеинурија, со просечен протеин/ креатинин сооднос речиси двојно повисок во споредба со просекот кај децата микрохематурија. Овој наод беше потврден со Mann-Whitney U тестот ( $W=939, p=0,0035$ ), кој ја верификуваше макрохематуријата како клучен фактор за зголемена протеинурија. Добиените резултати во целост кореспондираат со достапната литература, каде што се нагласува дека кај макроскопската хематурија, присуството на интактни еритроцити и нивната последователна лиза во урината доведуваат до ослободување на протеини. Спротивно на тоа, кај микрохематуријата, каде крвта е присутна во траги, протеинуријата е често минимална или отсутна, освен ако не постои истовремено гломеруларно оштетување.

## 7.5 Хематурија и ехосонографија на уринарен тракт

Ултразвукот е најчесто користен метод од прва линија во евалуацијата на хематурија кај децата, поради неговата безбедност, достапност и способност за откривање на структурни абнормалности без изложеност на зрачење.

Неодамнешните достигнувања во сонографските техники - како што се хармонично снимање, ултразвук со проширено видно поле, амплитудно-кодирана колор доплер сонографија, контрастна ехосонографија и тродимензионален ултразвук - значително го подобрија дијагностичкиот пристап кон заболувањата на уринарниот тракт кај децата. Овие модалитети ја подобруваат визуелизацијата на бубрежните структури, помагаат во откривањето на везико-уретералниот рефлукс, олеснуваат точна проценка на волуменот на бубрежниот паренхим, неговата перфузија и нудат појасни слики од хидронефроза, калкулуси и сложени патологии како што се тумори, цисти и др [134].

Кај децата, хематуријата ретко сигнализира малигнитет и обично произлегува од бенигни или воспалителни состојби. КТ урографија и цистоскопија - чести во протоколите за возрасни – генерално се непотребни. Темелна клиничка евалуација, вклучувајќи фамилијарна анамнеза и лабораториски тестови, секогаш треба да претходи на имиџинг методите. Ултразвукот е прва линија, а честопати и единствена, дијагностичка алатка потребна за исклучување на маси и проценка на урогениталниот тракт. Дополнителни имиџинг техники се потребни во случаи каде што симптомите укажуваат на сериозна патологија и покрај нормалниот ултразвучен наод [135].

Feld и сор во една ретроспективна анализа на 325 деца евалуирани за асимптоматска микроскопска хематурија, утврдиле дека кај голем број на пациенти состојбата била бенигна. Ултразвукот открил абнормалности само во 18 случаи (5,5%), додека везикоуретерален рефлукс од низок степен бил идентификуван кај 9 деца (2,8%). Хиперкалциурија била присутна кај 29 пациенти (8,9%), но биохемиските параметри како креатинин и електролити останале нормални во целата кохорта. Позитивна семејна историја на хематурија била забележана кај 25% од пациентите, а уролитијаза кај 16% од оние без хиперкалциурија наспроти 14% со неа. Овие бројки потврдуваат дека кај повеќето деца, микроскопската хематурија нема значајна основна патологија и ретко

бара агресивно испитување или третман, исто така ултразвукот имал мала дијагностичка улога [136].

Okada и сор. сугерираат дека Nutcracker syndrome може да биде една од важните причини за макро или микроскопска хематурија со релативно висока преваленца. Тие ја испитале левата бубрежна вена со ултрасонографија кај 125 деца, поделени во три групи, групата со макроскопска хематурија (23 деца), групата со микроскопска хематурија (52 деца) и контролната група (50 здрави деца) по исклучувањето на нефритис, уролитијаза и тумор. Според нивните критериуми, повеќето пациенти со макрохематурија и една третина од пациентите со микрохематурија биле позитивни на Nutcracker syndrome [137]. Сличен заклучок е објавен и од Shin и сор кои покажаа дека овој синдром кај децата може спонтано да се подобри со физичкиот развој во текот на детството односно покачување на БМИ [138].

Можеби Nutcracker syndrome е потценет ентитет во минатото затоа треба да се спроведат понатамошни студии за да се разјасни преваленцата на овој синдром и врската помеѓу синдромот на оревокршачка и идиопатската хематурија кај децата и адолесцентите.

Ние во нашата студија откривме само еден случај со Nutcracker syndrome и тоа многу касно после 5 години дијагностичка одисеја кај детето. Кај пациентот се јавуваа налети на макрохематурија и поради сомнение за ИГА нефропатија се релизира ренална биопсија но истата не ја потврди дијагнозата. На повторна обработка и детален клинички преглед, морфологијата на уринарните еритроцити покажа еуморфични еритроцити и на клинички преглед се нотира варикоцела на левиот тестис, се постави сомнение за Nutcracker syndrome кој се потврди со КТ ангиографија на ренални крви садови.

Ехографсонографијата на бубрезите во нашата група на пациенти се покажа многу информативна кај уролитијаза, САКУТ, ретки наследни болести и акутен пиелонефритис кои беа силно поврзани со абнормални наоди на ултразвук. Спротивно на тоа, непознатата етиологија и APSGN беа претежно поврзани со нормални наоди од ултразвук.

## 7.6 Хематурија и калциурија

Метаболните уринарни абнормалности играат клучна улога во патогенезата на хематуријата, особено кога не е идентификувана структурна или инфективна причина. Состојби како што се хиперкалциурија, хипероксалурија, хиперурикозурија и ниски нивоа на цитрат во урината ја нарушуваат деликатната рамнотежа помеѓу промоторите и инхибиторите на кристализација во уринарниот тракт. Оваа нерамнотежа може да доведе до формирање на кристали и уротелијална иритација, што резултира со микроскопска или дури и макрохематурија. Препознавањето и справувањето со овие метаболички фактори е од суштинско значење не само за точна дијагноза, туку и за спречување на повторливо крварење и долгорочни бубрежни компликации и кај педијатриската и кај возрасната популација.

Студијата на Valavi и сор. ги испитувала уринарните биохемиски абнормалности кај 522 деца со идиопатска хематурија. Наодите покажале дека 94% од пациентите имале едно или повеќе метаболички нарушувања, а најчести се хипоцитратурија (60,7%), хипомагнезурија (58,2%), хиперурикозурија (35,8%), хиперкалциурија (33,7%) и хипероксалурија (33,7%). Овие абнормалности укажуваат на нерамнотежа помеѓу уринарните инхибитори и промотори, што може да придонесе за хематурија и нејзина повторна појава. Имено, 80% од пациентите имале семејна историја на нефролитијаза, што ја зајакнува генетската и метаболичката врска [23].

Слични податоци се објавени и во друга ретроспективна анализа на 128 педијатриски пациенти со хематурија спроведена во универзитетска болница во Сао Паоло, Бразил, Fujimura и сор. откриле дека од 104 деца (81,2%) со макроскопска хематурија, и 24 (18,8%) со перзистентна микроскопска хематурија, водечка причина биле метаболни уринарни нарушувања забележани кај 84 случаи (65,5%), при што хиперкалциурија е идентификувана кај 75 (90,1%) од тие пациенти. Интересно е што позитивна фамилна анамнеза за нефролитијаза е пронајдена кај 27/84 (32,1%) засегнати пациенти [139].

Milošević и сор рапортираат епидемиолошка студија во Хрватска кај деца со уролитијаза. Постои преминација на калциум оксалатни калкулуси и значајна поврзаност со метаболички нарушувања. Кај 76 засегнати деца, хиперкалциуријата била најчестиот проблем (47,37%), проследена со идиопатска или блага хипероксалурија (18,42%) и

покачена сатурација на урина (EQUIL2) кај 61,84%, што ја нагласува важноста на метаболичката евалуација. Овие наоди сугерираат дека целната конзервативна терапија - како што се упатства за внес на течности, прилагодувања на исхраната и употреба на калиум цитрат или тијазиди - може ефикасно да спречи повторување во над 92% од случаите [140].

Кај нашите пациенти калциурија беше испитувана во примерок урина и во 24 часовна колекција на диуреза. Повисоки вредности на калциурија беа забележани кај пациентите со микрохематурија и сите пациенти со хиперкалциурија имаа уролитијаза едно од нив нефрокалциноза.

### 7.7 Алпорт синдром/ Тип IV колаген асоцирани нефропатии

Алпорт синдром прв пат е опишан во 1927 година, од јужноафриканскиот лекар Артур Сесил Алпорт. Било опишано едно британско семејство заболено од наследно заболување на бубрезите, при што мажите имале потешка клиничка манифестација и често било придружено со оштетување на слухот. Болеста според авторот била наречена Алпорт синдром во 1961 година. Кон крајот на 20 век, истражувачите идентификувале три клучни гени - *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5* - кои ги кодираат  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  и  $\alpha 5$  ланците на колаген тип IV, кои се неопходни за одржување на структурниот интегритет на базалните мембрани во различни органи.

Последните години се води дискусија за номенклатурата, односно дали пациентите кои се хетерозиготни носители на патогена мутација на *COL4A3* и *COL4A4* да се сврстат во групата на TBMN или ADAS. Новата класификација ги класифицира причините за Алпорт синдром во следните четири типа: врзани со X хромозомот (XLAS), автозомно доминантен (ADAS), автозомно рецесивен (ARAS) и дигеничен Алпорт синдром.

Студијата на Żurawski и сор. ја истакнува сложеноста во разликувањето на TBMN од Алпортов синдром, поради преклопување на клиничките и морфолошките карактеристики во раните фази на болеста. TBMN обично се поврзува со униформно истенчување на гломеруларната базална мембрана и бениген тек, додека Алпортовиот синдром може да напредува во бубрежна инсуфициенција и да се јават екстрауренални симптоми [141].

Фамилијарната микроскопска хематурија во раното детство може да биде манифестација на сите форми на фамилна хематурија т.е Алпорт синдром - без разлика дали е X-поврзан, автосомно рецесивен или автосомно доминантен; болест на тенка базална мембрана (TBMN); CFHR5 нефропатија или други неоткриени генетски причини. Прецизната семејна анамнеза останува основа за диференцијација, нагласувајќи ги начинот на наследување, возраста на почетокот на протеинурија или прогресијата кон хронична или терминална бубрежна инсуфициенција како и придружни сензонеурални оштетувања на слухот или видот. Генетско тестирање фокусирано на мутации во *COL4A3/A4/A5* и CFHR5 овозможува рана дефинитивна дијагноза како и можност за детекција и на други членови на поширокот семејството [142].

Исти заклучоци потекнуваат и од студијата на Mastrangelo и сор. Кои всушност констатираат дека хетерозиготните мутации во *COL4A3/COL4A4* - некогаш сметани за благи или бенигни состојби- можат да доведат до поширок спектар на бубрежно заболување. Преку детална анализа на 25 семејства, авторите покажуваат дека ваквите мутации можат да предизвикаат хематурија, протеинурија, па дури и хронична бубрежна болест, понекогаш придружена со проблеми со слухот или видот. Поради што се нагласува потребата на редово следење на пациентите дури и на тие кои се хетерозиготни носители на патогена мутација на *COL4A3/COL4A4* генот [143].

#### **7.7.1 Генотип – фенотип корелација на Алпорт синдром / тип IV колаген асоцирани нефропатии**

Разбирањето на генотип-фенотип корелацијата кај Алпорт синдром е клучно за персонализирано водење на пациентот. Видот на мутација не само што ја предвидува сериозноста на болеста, туку ги насочува и терапевтските одлуки, како што е раното започнување на ACE инхибитори со цел одложување на терминална бубрежна инсуфициенција (ESKD).

Тежината на клиничката слика кај Алпорт синдром силно корелира со видот и со локацијата на патогената мутација.

- Трункирачки мутации (пр. nonsense, frameshift) и splicing мутации се асоцирани со рана појава на ESKD како и појава на екстраренални симптоми како што се губиток на слух и окуларни аномалии.
- Missense мутации, особено субституција на глицин, често резултира со поблаг фенотип и покасна појава на ESKD.
- Женските индивидуи со X врзан Алпорт синдром покажуваат варијабилна експресија што се должи на инактивација на X хромозомот, симптомите варираат од асимптоматска хематурија до прогресивна бубрежна инсуфициенција.

Savige и сор. спроведоа сеопфатна анализа на над 5.000 патогени варијанти на *COL4A3–COL4A5* пријавени во LOVD и ClinVar, класифицирајќи ги во големи реаранжмани/делеции, трункирачки, splicing и missense (претежно глицински супституции) за да го разјаснат нивното влијание врз X-врзан, автосомно рецесивен и

автосомно доминантен Алпорт синдром. Тие покажаа дека „тешките“ варијанти (реаранжмани, трункирачки и splicing мутации) се присутни во приближно половина од случаите и рано предизвикуваат бубрежна инсуфициенција (често пред 30-годишна возраст), сензоневрален губиток на слухот и очни лезии - особено кај машки со XLAS и кај лица со ARAS. Додека глицинските missense варијанти имаат тенденција да се манифестираат подоцна со поблаг развој на бубрежна инсуфициенција и помалку екстрауренални знаци. Во случаите на супституција на глициноот, исходот е полош кога глицин е заменет со голема или наелектризирана аминокиселина (на пр., Arg, Glu, Asp, Val, Trp). Кај нив раната протеинурија се јавува како независен предиктор за брза прогресија [144].

Генотип - фенотип корелација постои и кај женски пациенти со XLAS не само кај машките пациенти. Kim ЈН и сор во една ретроспективна кохорта од 216 јужнокорејски пациенти со XLAS (130 мажи, 86 жени), варијантите на *COL4A5* биле категоризирани како: не-трункирачки, сплајсинг или трункирачки. Кај двата пола се покажала впечатлива генотип-фенотип корелација: мажите со трункирачки мутации достигнале ESKD на средна возраст од 25 години (коефициент на ризик 2,8–3,1 наспроти другите групи) и манифестирале порано и потешко сензоневрално губење на слухот (65,1% биле засегнати; HR 5,1), додека 20% од жените со трункирачки варијанти развиле ESKD до средна возраст од 50,2 години (HR 5,7 во споредба со не-трункирачки) [145].

Jaïs и сор. во нивната студија анализираше 195 семејства со X-врзан Алпорт синдром и откриле дека кај хетерозиготните жени, 95% имале хематурија, 75% развиле протеинурија и 28% губиток на слухот; 15% покажале очни абнормалности. Терминална бубрежна инсуфициенција (ESKD) се развила кај 12% пред 40-годишна возраст, што е во јасна спротивност со 90% од засегнатите мажи. Постоела значителна интрафамилијарна варијабилност. Прогресијата кон ESKD била поверојатна кај жените кои развиле протеинурија и губење на слухот, истакнувајќи ја важноста на раното клиничко следење [146].

Günthner и сор. докажале дека инактивацијата на X-хромозомот сама по себе не ја објаснува целосно клиничката варијабилност што се забележува кај женските носители на XLAS. Имено во мултицентрична кохорта од 56 хетерозиготни женски носители на

*COL4A5* (просечна возраст 31,6 години), моделите на инактивација на X-хромозомот биле анализирани во бубрежни клетки добиени од крв и урина со помош на HUMARA тестот; и покрај тоа што 94% имале хематурија и 62% протеинурија, искривената инактивација на X-хромозомот не покажало значајна поврзаност со протеинурија или eGFR во ниту едното ткиво [147].

Хипоморфните варијанти на *COL4A5*, типично не-труктирачки глицински супституции во повторувањето Gly-X-Y на  $\alpha 5(\text{IV})$  ланецот, делумно ја нарушуваат стабилноста на тројниот хеликс, но сепак задржуваат доволно функција, и предизвикаат поблаги ренални фенотипови како што се изолирана хематурија, болест на тенка базална мембрана или бубрежна инсуфициенција со доцна појава.

Krüger BM и сор. после анализа на над 300 европски семејства со Алпорт синдром, открија дека missense варијантата *COL4A5*-p.Gly624Asp сочинува приближно 16 проценти од сите варијанти на *COL4A5*, што ја означува како јасна стара мутација специфична за континентот. За разлика од повеќето патогени промени на *COL4A5*, носителите на Gly624Asp - особено хемизиготни мажи и лица со биалелни *COL4A* варијанти - имале тенденција да манифестираат одложен почеток на хематурија и протеинурија, побавна прогресија кон терминална бубрежна инсуфициенција, додека хетерозиготните жени и автозомно доминантните случаи почесто покажувале фокална сегментна гломерулосклероза на биопсија, наместо класично раслојување на базалната мембрана. Функционалните и хистолошките корелации ја поддржуваат идејата дека Gly624Asp е хипоморфен алел, кој ја задржува делумната функција на  $\alpha 5(\text{IV})$  колагенската мрежа и со тоа произведува значително поблаг клинички фенотип од другите missense или трункирачки мутации на *COL4A5* [148].

Објавени се студии кои истражувале како одредени хетерозиготни варијанти на *COL4A3/COL4A4* имаат доминантно-негативен ефект, интерферирајќи во составувањето или стабилноста на хетеротримерот колаген IV, наместо едноставно да предизвикаат хаплоинсуфициенција.

Riedhammer и сор. истражуваа дали лицата носители на една не-труктирачка варијанта (missense или frame shift) во *COL4A3* или *COL4A4* манифестираат потешка ренална болест на бубрезите од оние со трункирачки варијанти, што укажува на доминантно-

негативен ефект врз составувањето на колаген тип IV. Во кохорта од 89 пациенти со патогена или веројатно патогена варијанта, тие ја споредиле возраста на почетокот на микрохематуријата и протеинуријата, прогресијата во ESKD и екстрареналните манифестации во пет генотипски групи (моноалелни не-трункирачки, моноалелни трункирачки, биалелни не-трункирачки, сложени хетерозиготи и биалелни трункирачки). Носителите на моноалелни не-трункирачки варијанти развиле хематурија и протеинурија порано и почесто од моноалелните трункирачки носители, додека биалелните носители покажале најлоши исходи, со најтешка болест кај оние кои носат два трункирачки алели. Овие наоди го поддржуваат доминантно-негативниот механизам за не-трункирачки варијанти и ја нагласуваат потребата од советување во врска со прогнозата кај автозомно доминантен Алпорт синдром [149].

Дигенското наследување вклучува мутации во два од COL4 гените, што може значително да ја промени сериозноста и прогресијата на болеста. Прв пат е опишана во 2015 година од Mencarelli и сор [150].

Кога е вклучен COL4A5 генот, влијанието зависи од полот на поединецот и природата на втората мутација:

- Кај мажите, мутацијата на COL4A5 влијае на сите хетеротримери на колаген IV  $\alpha3(\alpha4)\alpha5$ , така што дополнителна варијанта на COL4A3 или COL4A4 може да не ја влоши болеста.
- Кај жените, комбинацијата може да го зголеми процентот на засегнати хетеротримери од 50% на 75%, зголемувајќи го ризикот од протеинурија.
- За лица со варијанти на COL4A3 и COL4A4, моделот на наследување зависи од тоа дали мутациите се на истиот хромозом (cis) или различни (trans), влијаејќи на тоа дали болеста се однесува повеќе како автозомно доминантен или рецесивен Алпорт синдром [151].

### 7.7.2 Алпорт синдром/ Тип IV колаген асоцирани нефропатии и ренални цисти

Во последниве години, напредокот во генетското тестирање откри нови сознанија за причините за цистични бубрежни заболувања надвор од традиционалната полицистична бубрежна болест.

Sevillano и сор. (2014) во студија кај 32 пациенти со болест на тенка базална мембрана докажана со биопсија, 41% од нив имале протеинурија над 0,5 g/ден, а меѓу нив, 56% развиле билатерални цисти на бубрезите - ниту една циста не е забележана кај пациентите без протеинурија. За време на следењето ниту едно од овие лица не напредувало во терминална фаза на бубрежна болест, што укажува дека протеинуријата и формирањето на цисти кај болеста на базална мембрана може да укажуваат на посериозен клинички тек отколку што порано се сметало [152].

Gulati и сор. (2019) ја истражуваа улогата на мутациите на колаген тип IV генот- поточно на *COL4A1*, *COL4A4* и *COL4A5* гените- кај возрасни пациенти со билатерални бубрежни цисти и хронична бубрежна болест. Преку секвенционирање на целиот егзом, тие открија дека значајна подгрупа од овие пациенти имале патогени варијанти во колаген гените, што сугерира дека овие мутации може да имитираат полицистична бубрежна болест или да придонесат за атипични цистични фенотипови. Наодите истакнуваат поширок генетски спектар за цистични бубрежни заболувања и ја нагласуваат важноста на геномската дијагностика [153].

Прегледот на Savige и Harraka (2021) укажува дека патогените варијанти во гените *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5* - традиционално поврзани со Алпортовиот синдром - сè повеќе се наоѓаат во поширок спектар на заболувања на бубрезите, како што се фокална сегментална гломерулосклероза (FSGS), фамилијарна IgA нефропатија и хронична бубрежна болест со непознато потекло. Исто така патогените варијанти во *COL4A3*–*COL4A5* се идентификувани и кај лица со цистична бубрежна болест. Цистите на бубрезите кај овие пациенти обично се асимптоматски и не се толку големи или бројни за да ја нарушат бубрежната функција. Нивното присуство обично укажува на поголем ризик за прогресија кон бубрежна инсуфициенција и затоа, идентификувањето на цисти кај пациентите треба да ја зајакне одлуката за спроведување на генетско тестирање [154]. Во нивната студија од 2024 година, Zeni и сор. откриле дека 38% од пациентите со Алпорт синдром покажале цистичен фенотип на бубрезите, со  $\geq 3$  цисти по бубрег

забележани преку ултразвук - значително повисоко отколку кај пациенти со IgA нефропатија (42% наспроти 19%). Присуството на цисти корелирало со значително пониски стапки на гломеруларна филтрација (eGFR) на почетокот на болеста и побрза прогресија кон ХББ. Цистичниот фенотип на бубрезите е чест наод кај Алпорт синдром, што укажува на можна улога на генетските варијанти кои ја предизвикуваат оваа болест во цистогенезата [155].

Во оваа студија, за прв пат во светски рамки, беше изведен систематски скрининг за бубрежни цисти кај деца со COL4 асоцирана нефропатија. Во нашата кохорта на пациенти со COL4A асоцирана нефропатија кај 5 деца беа видени единечни ренални цисти и кај 4 нивни роднини исто така со COL4A асоцирана нефропатија беа видени билетарални цисти. Цистите кај децата беа изолирани мали и не ја нарушуваа големината и контурата на бубрезите. Кај еден од пациентите со автосомна рецесивна форма на Алорт синдром цистата се јави во понапреден стадиум на хронична бубрежна инсуфициенција со пропратна протеинурија, додека кај 4 пациенти цистите беа видени рано во рана фаза на болеста со сочувана бубрежна функција и со протеинурија од нормален ранг. Ренални цисти не беа видени кај ниеден од децата кај кои генетскиот наод беше негативен.

### 7.7.3 Бубрежна биопсија кај Алпорт синдром / Тип IV колаген асоцирани нефропатии

Кај Алпорт синдром, дијагностичкиот придонес на бубрежната биопсијата е ограничен. Наодите од светлосна микроскопија често се неспецифични – наодите од биопсија може да изгледаат нормални или да прикажуваат карактеристики како што се фокална сегментна гломерулосклероза, тубулоинтерстицијална фиброза или дури и депозити на имунокомплекси кои имитираат IgA нефропатија - што доведува до погрешна класификација и несоодветен третман. Електронската микроскопија иако е неопходна за визуелизација на класичните промени на ГБМ, ирегуларно истенчување, задебелување, или „basket-weave“ изглед, може да ги пропушти лезиите во раната фаза или сегментните лезии, особено кај педијатриски пациенти или хетерозиготни носители.

Имунохистохемиското боење за колаген IV  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  и  $\alpha 5$  синцири ја подобрува специфичноста, но заради варијабилниот квалитет на антителата и предизвиците при интерпретација помеѓу лабораториите, го отежнува стандардизирањето на резултатите.

Покрај тоа, наоѓањето на униформно тенок GBM или нормална експресија на колагенски ланци на биопсија не исклучува атипични, дигенски или хетерозиготни Алпорт варијанти, што бара лонгитудинално следење и потврдно генетско тестирање за дефинитивна дијагноза.

Конечно, инвазивната природа на перкутаната биопсија - со ризиците од крварење, болка и формирање на артериовенска фистула - мора да се спореди со нејзините придобивки, особено затоа што неинвазивните генетски анализи со висока сензитивност и специфичност овозможуваат откривање на мутации на *COL4A3–COL4A5*.

Кај лица кои носат хетерозиготни патогени или веројатно патогени варијанти на *COL4A3* или *COL4A4*, биопсијата на бубрег понекогаш може да обезбеди дијагностички увид, бидејќи може да постои коегзистенцијата на друга гломеруларна болест.

За носители на варијанти над 40 години кои немаат докази за микроалбуминурија, но размислуваат за донација на жив бубрег, важно е прво да се разговара за долгорочниот ризик од хронична бубрежна болест по донацијата. Со целосно информирање на донаторот за неговата зголемена подложност на ХББ, треба да се истражи можноста за

изведување на протоколарна биопсија на бубрег (вклучително и електронска микроскопија) за да се откријат суптилни ултраструктурни промени во гломеруларната базална мембрана. Идентификувањето на овие промени може да ја подобри индивидуалната стратификација на ризикот, водејќи ги и донаторот и тимот за трансплантација во донесување поинформирана одлука.

Нашата кохорта на пациенти сите се дијагностицирани со генетско тестирање и кај ниеден од нив не е направена ренална биопсија, така да патолошките промени на гломеруларната базална мембрана кај лицата со Алпорт синдром се поретко ќе бидат видени на патолошки препарат.

#### 7.7.4 Екстраренални манифестации на Алпорт синдром / Тип IV колаген асоцирани нефропатии

Дефектот на колаген тип IV кај Алпорт синдром ги нарушува базалните мембрани низ органите, предизвикувајќи спектар на екстраренални знаци кои се јавуваат покасно во текот на животот:

- Сензорневрално губење на слухот - се појавува во доцното детство или адолесценција, ги зафаќа половина од мажите со XLAS до 15-годишна возраст, се зголемува на 75% до 25 години и 90% до 40 години, и се јавува кај 10-20% од жените со XLAS; исто така, ги погодува 40-66% од лицата со ARAS, но само 2-13% од пациентите со ADAS, при што аудиометријата открива билатерално губење на слухот на високи фреквенции (2.000-8.000 Hz) што на крајот ги зафаќа и говорните фреквенции.
- Окуларното зафаќање - кое се забележува кај приближно 30-40% од мажите со XLAS и 15% од жените со XLAS - се карактеризира со патогномоничен преден лентиконус (кој се манифестира по појавата на ESKD во втората до третата деценија и е билатерален во 75% од случаите) заедно со макулопатија кај 60% од мажите со XLAS (15% од жените со XLAS и слично кај ARAS).
- Во повеќе од 30 семејства опишана е појава на езофагеална и бронхијална лејомиоматоза - особено кај жени со клиторична хипертрофија, генитални и утерини лејомиоми, дисфагија, повраќање, стернална или абдоминална болка, рекурентен бронхитис и стридор - често придружени со задна субкапсуларна катаракта.
- Ретки кардиоваскуларни аномалии, вклучувајќи аневризми на аорта и малите крвни садови, вентрикуларни септални дефекти и пролапс на митралната валвула.

Екстрареналните знаци дополнително го прошируваат фенотипот и ја нагласуваат императивноста за мултидисциплинарен надзор - нефролошки, аудиолошки, офталмолошки и кардиоваскуларен - за да се предвидат компликации и да се оптимизираат долгорочните исходи [156].

Ćomić и сор. во кохорта од 60 лица со патогени варијанти во *COL4A3*, *COL4A4* или *COL4A5*, протеинурија е забележана кај 15 од 25 случаи со достапни податоци (60%), претежно кај оние со Алпортов синдром (AS: 10/15, 67%), проследено со TBMN (3/15,

20%) и FSGS (2/15, 13%). ESKD се појавила кај 3 од 17 лица (18%), при што AS учествувала со 2 случаи (возраст 23 и 24 години) и TBMN кај 1 случај (возраст 68 години). Аномалии на очите биле присутни кај 8 од 53 лица (15%), сите со дијагностициран AS, додека оштетување на слухот зафатило 18 од 53 (34%), претежно случаи на AS (16/18, 89%) и кај мал процент со TBMN (2/18, 11%) [157].

Кај нашата кохорта на пациенти со COL4 асоцирана нефропатија екстраренални симптоми беа забележани кај мал број на пациенти 5/61 (8.1%) заради малата возраст на пациентите и раната дијагноза на болеста кај голем број на пациенти и со оглед на тоа што екстрареналните симптоми се очекуваат покасно со развојот на болеста односно после адолесценција а кај некои пациенти и покасно.

## 7.8 Хематурија кај ретки болести

Хематуријата како клинички знак се јавува и кај повеќе ретки заболувања кои ги зафаќаат бурезите.

Од нашата група на 441 пациенти со хематурија ќе ги одвоиме пациентите со ретки болести како што се дистална ренална тубуларна ацидоза, примарна хипероксалурија тип 1, цистинурија, аттипичен хемолитичен уремичен синдром и С3 гломерулонефритис.

**Дисталната ренална тубуларна ацидоза (dRTA)** настанува поради нарушена секреција на водородни јони во дисталниот нефрон, што доведува до метаболна ацидоза со нормален anion gap, хипокалемија и несоодветно висока рН вредност на урината ( $> 5,5$ ) и покрај системската ацидемија.

Патофизиолошките механизми кои водат кон појава на хематурија се:

- Нефролитијаза - алкалната урина ( $\text{pH} > 5,5$ ) и хиперкалциуријата го фаворизираат таложењето на калциум фосфат и создавањето на калкули кои прават ерозија на уроепителиумот.
- Нефрокалциноза: дифузното таложење на калциум во бубрежниот интерстициум и тубули ја нарушува микроциркулацијата и епителот, што доведува до истекување на еритроцити во урината.
- Инфекции на уринарниот трак: перзистентната алкална, концентрирана урина го поттикнува растот на бактериите.

Пациентот Х.А со dRTA беше дијагностициран на возраст од 3 месеци со клиничка слика на метаболна ацидоза, хипокалемија и нефрокалциноза. Во уринарен седимент беше присутна еуморфична микрохематурија со присуство на 1+ албумен во урина, а соодносот калциум/креатинин во урина беше 2.13 ммол/ммол. Од генетското тестирање се докажа дека е хомозигот за мутација која е *founding mutation* за нашиот регион т.е L81P во *ATP6V1B1* на генот. По започната субституција со бикарбонати и калиум цитрат во понатамошното следење на пациентот нема микрохематурија, урината е нагативна на албумини и соодносот калциум/креатинин е нормализиран.

**Примарна хипероксалурија тип 1 (PH1)** е ретко нарушување на метаболизмот на глиоксилатите предизвикана од мутација на *AGXT* генот кое води кон зголемено лачење на оксалати преку урина. На ниво на бубрези оксалатите се врзуваат со калциум и формираат кристали и калкулуси на калциум оксалат, резултирајќи со рекурентна нефролитијаза, нефрокалциноза и оштетување на мукозата на уринарниот тракт што често се манифестира со хематурија.

Нашата пациентка А.С со PH1 првично се јави во нашата амбуланта на возраст од 3 години поради клинички знаци за уринарна инфекција. Од уринарен седимент беше присутна леукоцитурија и микрохематурија. На ехосонографија и на КТ на уринарен тракт се визуелизираа мултипни калкулуси на двата бубрези. Метаболниот профил на урината покажа високи вредности на оксалурија 1.0 mmol/1.73 m<sup>2</sup> (нормално < 0.5). Генетското тестирање со Sanger секвенционирање на кодирачките екзони на гените *AGXT*, *HOGA1* и *GRHPR* од геномската ДНА идентификува патогена варијанта с.508G>A во екзон 4 на *AGXT* генот во хомозиготна состојба. Оваа мутација води кон замена на аминокиселината глицин во аргинин на позиција 170 (p.Gly170Arg) и е најчеста патогена варијанта кај PH1 во Европа, истата е потенцијално сензитивна кон пиридоксин. беше започната терапија со високи дози на пиридоксин, обилна хидрација и калиум цитрат но со парцијален одговор. По две години од дијагнозата, таа беше првата пациентка во нашата држава кај која се примени терапија со Lumasiran – кој претставува нов лек односно се работи за иновативна интерферирачка РНА технологија. При следењето на пациентката, таа имаше стабилна бубрежна функција, немаше хематурија и протеинуријата беше во граници на нормала.

**Цистинурија** бепе дијагностицирана кај четири пациенти од нашата кохорта. Цистинурија претставува наследно автосомно рецесивно нарушување предизвикано од мутации во гените *SLC3A1* или *SLC7A9*, што ја нарушува способноста на бубрезите да реапсорбираат цистин и други дибазни аминокиселини. Ова доведува до високи концентрации на слабо растворлив цистин во урината, што резултира со рекурентно формирање на цистински калкули во бубрезите, уретерите и мочниот меур. Пациентите често се јавуваат во детството или раната зрелост со болки во слабините, хематурија и

инфекции на уринарниот тракт и бараат доживотно лекување за да се спречи повторна појава на камења и да се зачува бубрежната функција.

Три од нашите пациенти се од ромска етничка припадност (две од нив брат и сестричка) и едно од македонска. Причина за хоспитализација кај две деца беше ренална колика и макрохематурија, кај едно од децата нефролитијазата беше придружена со акутен пиелонефрит и микрохематурија додека едно од децата се дијагностицира при фамилијарен скрининг но и тоа имаше нефролитијаза и микрохематурија. Кај сите деца со ехосонографија беа визуелизирани калкули додека со нитропрусиден таст а потоа со генетска анализа се потврди дијагнозата. Децата со макрохематурија имаа и придружна протеинурија од умерен степен алб 1+ до алб 2+. Само едно од децата примаше тиопронин другите три се третираа со хиперхидрација и алкализација на урина.

**Хемолитичен уремичен синдром (HUS)** беше дијагностициран кај 6 деца, но само кај едно од тие деца со анализа на факторите на комплемент и со генетска анализа се потврди дека се работи за атипичен хемолитичен уремичен синдром (aHUS) поточно кај пациентката се докажа дека се присутни антитела кон фактор Н на комплементот со титар 950 AU/ml. Оваа форма на aHUS е многу ретка и претставува 10% од сите форми на aHUS. Генетското тестирање се направи со MLPA методата, која покажа дека пациентката е хомозигот за делеција на *CFHR1* и *CFHR3* гените.

Во моментот на хоспитализација имаше длабока анемија, тромбопенија, макрохематурија и неолигурична форма на акутна бубрежна инсуфициенција. Во периферна размазка беа видени шизоцити, во уринарен седимент дизморфични еритроцити и еритроцитни цилиндри а прототеинуријата беше од нефротски ранг 5.2 грам/диуреза. Кај пациентката беа изведени 5 сесии на плазмафереза, беше третирана со 5 пулс инфузии со циклофосфамид, потоа продолжено со микофенолат мофетик како терапија на одржување и перорална кортикотерапија со постепена редукција на дозата. По една година имуносупресивната терапија беше прекината. Беше следена редовно со комплетна ремисија на болеста, без резидуална хематурија и протеинурија и со нормална бубрежна функција.

**С3 гломерулонефрит (C3gn)** е ретка комплемент-посредувана ренална болест која се карактеризира со доминантни С3 депозити во гломерулите а со минимални или отушни

IgG депозити. Настанува како резултат на неконтролирана активација на алтернативниот пат на комплементот - често поттикнат од генетски мутации или автоантитела - што предизвикува инфламација и оштета на гломерулите. Клинички, болеста се манифестира со протеинурија, хематурија и варијабилно намалување на бубрежната функција. Потврдувањето на дијагнозата се потпира на идентификување на овој карактеристичен модел на дисрегулација на комплементот.

Нашиот пациент со C3gn имаше макрохематурија, умерена протеинурија (357 мг/диуреа) и нормална бубрежна функција. Дијагнозата се постави со ренална биопсија. Одредувањето на факторите на комплемент не покажаа големо отстапување. Кај детето настапи спонтанa ремисија со комплетно уреден наод на уринарен седимент, како и протеинурија и бубрежна функција во граници на нормала.

## 7.9 Хематурија кај мултисистемски воспалителен синдром кај децата (MIS-C)

Нашата студија за хематурија кај деца го опфати и периодот на пандемијата на COVID 19 која траеше скоро две години а со тоа го промени профилот на пациенти кои се лекуваа на одделот за нефрологија при Клиниката за детски болести. Имено бројот на пациенти со најчестите дијагнози се намали како што се акутни пиелонфрити и акутен постстрептококен гломерулонефрит.

Од друга страна дојде до појава на една состојба која беше поврзана со инфекција со вирусот на SARS-CoV-2, наречена како MIS-C т.е мултисистемски воспалителен синдром кај децата кој според критериумите на Центрите за контрола и превенција на болести (CDC), се карактеризира со перзистентна треска и покачени лабораториски маркери на воспаление, мултиорганска инволвираност и докази за тешка болест која бара хоспитализација. Многу често во овој синдром беа зафатени и бубрезите.

**Табела 7.1** Критериуми за дијагностицирање на MIS-C

- Индивидуа на возраст <21 год кој се презентира со треска, лабораториска потврда за инфламација, и доказ за клички тешка болест која бара хоспитализација, со мултисистемско ( $\geq 2$ ) органско зафаќање (срцево, ренално, респираторно, хематолошко, гастроинтестинално, дерматолошко, и невролошко), И
- Без јасна друга алтернативна дијагноза; И
- Позитивен наод за моментална или скорешна SARS-CoV-2 инфекција потврдена со RT-PCR, серологија, или антигенски тест; или експозиција на сомнителен и потврден случај со COVID 19 во последните 4 недели пред појава на симптомите.

Пациентите кои беа дијагностицирани со овој синдром беа хоспитализирани во периодот од ноември 2020 до септември 2021 година. Сите пациенти ги исполнуваа критериумите за MIS-C. Кај тие деца беше одредувана бубрежната функција на прием и на отпуштање од болница. Исто така беше реализиран ултразвучен преглед на бубрезите и преглед на

урината. Децата со акутно оштетување на бубрезите беа категоризирани според критериумите на KDIGO.

**Табела 7.2** Критериуми на KDIGO за градација на степен на акутно бубрежно оштетување

|                | <b>KDIGO</b>                                                                                                                                                               |                                                                                        |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                | <b>SCr</b>                                                                                                                                                                 | <b>Urine output</b>                                                                    |
| <b>Stage 1</b> | Increase 1.5-1.9 x baseline or increase $\geq 27 \mu\text{mol/L}$                                                                                                          | $<0.5 \text{ mL/kg/hour}$ for 6-12 hour                                                |
| <b>Stage 2</b> | Increase 2-2.9 x baseline                                                                                                                                                  | $<0.5 \text{ mL/kg/hour}$ for $\geq 12$ hour                                           |
| <b>Stage 3</b> | Increase $>3$ x baseline<br><b>OR</b><br>$\text{SCr} \geq 354 \mu\text{mol/L}$<br><b>OR</b><br>Initiation of RRT<br><b>OR</b><br>$\text{eGFR} < 35 \text{ mL/min/1.73m}^2$ | $<0.3 \text{ mL/kg/hour}$ for $\geq 24$ hour<br><b>OR</b><br>anuric for $\geq 12$ hour |

Од 31 дете со MIS-C акутно бубрежно оштетување беше присутно кај 4/31 (13%). Две од нив беа во стадиум 3, а едно од нив во стадиум 1 според критериумите на KDIGO. Четвртото дете имаше хронична алогофит нефропатија; кај неа серумскиот креатинин се покачи за 2.5 x повеќе од почетната вредност, категоризиран како стадиум 2. Кај ниту едно од децата не беше потребен дијализен третман. Бубрежната функција имаше добра резолуција кај сите нив, дури и кај детето со трансплантација на бубрег, серумскиот креатинин се врати на почетните вредности.

Микроскопска хематурија беше присутна кај 5/31 (16%) од децата. Кај сите деца со АКИ, ултразвукот на бубрезите беше нормален. Терапијата кај 25/31 (80%) беше состоена од кортикостероиди и интравенски имуноглобулин.

Во нашата кохорта на деца со MIS-C, оштетувањето на бубрезите се совпаѓа со извештаите од други центри (10-46%) [158].

Функцијата на бубрезите и хематуријата кај сите деца имаше добра резолуција со возвраќање на бубрежната функција, дури и кај пациентката со трансплантиран бубрег серумскиот креатинин се врати на почетните вредности.

## 7.10 Исход на хематурија

Исходот кај изолирана хематурија особено микроскопска (без протеинурија и други знаци на болест) често е бенигни, со добра прогноза и без долготрајно обубрежно оштетување, но може да биде прв знак на наследни или гломеруларни заболувања заради тоа е потребно следење пр. Алпорт синдром, ИгА нефропатија и др [159]. Во денешно време, генетските студии покажуваат дека дури и микроскопската хематурија може да носи реален ризик од прогресивна бубрежна болест, при што долгорочните податоци откриваат зголемена инциденца на бубрежна болест во крајна фаза дури и во навидум благи случаи. Затоа семејниот скрининг и генетското тестирање за точна дијагноза и прогноза се многу важни, бидејќи рана дијагноза и раниот третман со блокатори на ренин-ангиотензин може да помогнат во забавувањето на прогресијата на болеста кај засегнатите пациенти [160, 161]. Макроскопската хематурија може да биде алармантна но и таа многу често е самолимитирачка состојба во склоп на уринарна инфекција или траума. Присуството на протеинурија, хипертензија или намалена бубрежна функција заедно со хематуријата асоцира на гломеруларна патологија (пр ИгА нефропатија, С3 гломерулонефритис, лупус нефритис и др) состојби кои бараат дологорочно мониторирање и може да имаат различен исход.

Во нашата група на испитаници еден дел на пациенти се следеа, 174/441 (39.4%). Хематуријата остана перзистентна кај 49/174 пациенти (28%) кај сите хематуријата беше микроскопска од различен интензитет, додека само кај тројца пациенти хематуријата перзистираше макроскопска во моментот на проценка при следењето. Кај 20/174 (14%) од пациентите во текот на следењето имаа протеинурија. Осум од децата во моментот на следење имаа 2-5 степен на хронична бубрежна болест (CKD 2-5), додека 8 од нив се со терминална бубрежна инсуфициенција од кои 6 се со трансплантиран бубрег, едно на хемодијализа и едно дете на перитонеална дијализа. Три деца завршија со летален исход заради тежината на основната болест. Кај поголем дел од пациентите податоците покажуваат на тренд на закрепнување на бубрезите со текот на времето кај оваа популација, т.е речиси 70% од кохортата се вратиле на нормални или високи нивоа на eGFR. Но сепак голем дел од пациентите немаат редовно следење што претставува голем проблем заради ризикот од прогресија кон хронична бубрежна болест.

Едно од клучните наоди на оваа студија е изразеното подобрување на бубрежната функција при следењето во споредба со почетната проценка. Просечната вредност на eGFR се зголеми од 74,73 на 99,05 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, а уделот на пациенти со „нормална“ бубрежна функција порасна од 32,2% на 69,2%. Ова значајно подобрување во голема мера може да се објасни со високата застапеност на акутни воспалителни заболувања во испитуваната кохорта, вклучувајќи акутен постстрептококен гломерулонефритис и акутен пиелонефритис. Кај овие состојби, намалената почетна eGFR најверојатно претставува манифестација на акутно оштетување на бубрезите, кое се подобрува и се нормализира со повлекување на основната инфекција или воспалителен процес. Овие резултати ја потенцираат важноста на раната дијагноза и навремениот терапевтски пристап, со што во најголем дел од случаите се постигнува целосно или значајно функционално опоравување на бубрезите.

И покрај општиот тренд кон функционално опоравување, статистичката анализа ја идентификуваше етиологијата како најзначаен предиктор за долгорочно оштетување на бубрежната функција. Додека кај акутните состојби беше забележано поволно закрепнување, кај хроничните гломеруларни заболувања се регистрираше значително поинаков клинички тек.

Пациентите со конгенитални аномалии на уринарен тракт и со гломерулонефритис имаа значително поголема веројатност да прогредираат кон нарушена бубрежна функција ( $p = 0,014$ ). COL4 асоцираните нефропатии не покажаа клинички тренд кон бубрежно оштетување ( $p = 0,27$ ) но тоа се должи на раната дијагноза на болеста е се уште добрата бубрежна функција. Од патофизиолошки аспект, хроничните бубрежни оштетувања се карактеризираат со трајни структурни оштетувања на гломеруларната базална мембрана, за разлика од транзиторната депозиција на имуно-комплекси типична за APSGN. Дополнително, перзистенцијата на протеинурија кај 14% од кохортата претставува значаен „алармен знак“, бидејќи протеинуријата е добро познат независен ризик-фактор за прогресија кон терминална бубрежна слабост. Нашите наоди се совпаѓаат со податоците од интернационалните регистри NAPRTCS и CKiD, кои ја идентификуваат примарната гломеруларна болест и перзистентната протеинурија како најсилни немодифицирачки ризик-фактори за прогресија на хроничната бубрежна болест [162, 163, 164].

## 8. ЗАКЛУЧОЦИ

1. Во студијата се обработени 441 деца со хематурија од кои 317 деца се со микроскопска хематурија и 124 деца се со макроскопска хематурија
2. Не постои статистички значајна разлика на преваленцата на хематуријата во однос на полот додека во однос на типот на хематурија микроскопската хематурија е почеста кај женските деца.
3. Етничката припадност покажа дека кај ромската популација макрохематурија се јавува сигнификантно почесто споредбено со другите етницитети.
4. Најчеста етиологија за хематурија без оглед на типот на хематурија е уринарна инфекција - проксимална и дистална (36.5%) случаи следено со COL4 асоцирана нефропатија (13.3%) и акутен постстрептококен гломерулонефрит (12.7%).
5. Дистрибуција на етиологија во однос на тип на хематурија е следна. Кај макрохематурија доминира акутен постстрептококен гломерулонефрит (39.5%) додека кај микрохематурија акутен пиелонефритис (42.6%).
6. Во однос на честота на етиолошките ентитети според етницитет – акутниот постстрептококен гломерулонефрит е сигнификантно почест кај пациентите од ромската популација (50%) во споредба со албанската и македонската популација (14% респективно 5.2%). Од друга страна акутниот пиелонефрит е сигнификантно поретко присутен кај Ромската популација (8.3%) што најверојатно се должи на потешко достапна здравствена заштита за таа етничка група.
7. Од целата серија на испитувани пациенти 20.4% од децата останаа без етиолошка дијагноза. Овој процент е помал во споредба со тој опишан во литература но е резултат на неселектирана серија на пациенти, опфатени се и пациенти со честа етиологија кај кои дијагностицирањето е поедноставно.
8. Фамилијарен уринарен скрининг за хематурија беше извршен во 225 индексни фамилии, при што абнормални наоди беа детектирани кај 90 фамилии. На овој начин брзо, ефикасно и економично беше овозможена селекција на пациенти со перзистентна микрохематурија за понатамошно генетско тестирање.
9. Генетско тестирање беше спроведено кај 99 испитаници со користење на Whole Exome Sequencing. Генетскиот тест беше позитивен кај 61 пациенти. Најчесто беа детектирани патогени варијанти во *COL4A5* (56%), *COL4A4* (31%) и *COL4A3* (13%).

Ова овозможи да се избегне инвазивна бубрежна биопсија, да се започне рана ренопротективна терапија и да се понуди генетско советување.

10. Во оваа студија, за прв пат во светски рамки, беше изведен систематски скрининг за бубрежни цисти кај деца со COL4 асоцирана нефропатија. Бубрежни цисти беа детектирани кај 5 деца со потврдена генетска дијагноза, додека не беа пронајдени кај ниту едно дете со перзистентна микрохематурија без генетски наод.
11. Кај сите деца цистите беа поединечни, за разлика од нивните возрасни афицирани сродници каде што беа мултипли и билатерални. Патогенезата и клиничко-генетската корелација на бубрежните цисти претставува енигма, но и поле за понатамошни истражувања преку иницирање на мултицентрични студии.
12. Во текот на COVID-19 епидемијата беше извршен скрининг за хематурија и проценка на реналниот статус кај деца со MIS-C. Микрохематурија беше детектирана кај 5/31 (16%), а акутно бубрежно оштетување кај 4/31 (13%) деца. Овие промени беа транзиторни и се повлекоа кај сите пациенти.
13. Во нашата серија, беа следени 39.4% од пациентите. Морталитетот изнесуваше 0.7%, перзистентни уринарни абнормалности беа регистрирани кај 28% пациенти, хронична бубрежна болест (стадиум 2–4) кај 1.8%, терминална уремија кај 1.8% од децата. Релативно добрата прогноза се должи на високата неселективност на нашата серија пациенти.
14. Врз основа на добиените резултати од оваа студија, креиран е алгоритам за евалуација на деца со макро- и микрохематурија, со цел да се постави коректна и навремена етиолошка дијагноза со минимално инвазивни методи и да се редуцираат трошоците за дијагностика и лекување.

## 9. БИБЛИОГРАФИЈА

1. Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatr Nephrol*. 2000 Jan;14(1):65-72.
2. Brown DD, Reidy KJ. Approach to the child with hematuria. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Feb;66(1):15-30.
3. Vedula R, Iyengar AA. Approach to diagnosis and management of hematuria. *Indian J Pediatr*. 2020 Aug;87(8):618-24.
4. Viteri B, Reid-Adam J. Hematuria and proteinuria in children. *Pediatr Rev*. 2018 Dec;39(12):573-87.
5. Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, Savilahti E, Vilska J, Hallman N. Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinicopathologic evaluation. *J Pediatr*. 1979 Nov;95(5 Pt 1):676-84.
6. Dodge WF, West EF, Smith EH, Bruce Harvey 3rd. Proteinuria and hematuria in schoolchildren: epidemiology and early natural history. *J Pediatr*. 1976 Feb;88(2):327-47.
7. Kitagawa T. Lessons learned from the Japanese nephritis screening study. *Pediatr Nephrol*. 1988 Apr;2(2):256-63.
8. Moghtaderi M, Noohi AH, Safaeyan B, Abbasi A, Sabsechian M, Meherkash M. Screening for microscopic hematuria in school-age children of Gorgan City. *Iran J Kidney Dis*. 2014 Jan;8(1):70-2.
9. Murakami M, Yamamoto H, Ueda Y, Murakami K, Yamauchi K. Urinary screening of elementary and junior high-school children over a 13-year period in Tokyo. *Pediatr Nephrol*. 1991 Jan;5(1):50-3.
10. Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E, Chaitey Y, Shohat T, Skorecki K, Calderon-Margalit R. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA*. 2011 Aug 17;306(7):729-36.
11. Ingelfinger JR, Davis AE, Grupe WE. Frequency and etiology of gross hematuria in a general pediatric setting. *Pediatrics*. 1977 Apr;59(4):557-61.
12. Fogazzi GB, Leong SO, Cameron JS. Don't forget sickled cells in the urine when investigating a patient for haematuria. *Nephrol Dial Transplant* 1996 Apr;11(4):723-5

13. Tasic V, Polenakovic M. Occurrence of subclinical post-streptococcal glomerulonephritis in family contacts. *J Paediatr Child Health*. 2003 Apr;39(3):177-9.
14. Yap HK, Quek CM, Shen Q, Joshi V, Chia KS. Role of urinary screening programmes in children in the prevention of chronic kidney disease. *Ann Acad Med Singap*. 2005 Jan;34(1):3-7.
15. Moreno JA, Yuste C, Gutiérrez E, Sevillano ÁM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Praga M, Egido J. Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: A review. *Pediatr Nephrol*. 2016 Apr;31(4):523-33.
16. Feng CY, Xia YH, Wang WJ, Xia J, Fu HD, Wang X, Shen HJ, Qian GL, Liu AM, Mao JH. Persistent asymptomatic isolated hematuria in children: clinical and histopathological features and prognosis. *World J Pediatr*. 2013 May;9(2):163-8.
17. Birch DF, Fairly KF. Haematuria: glomerular or non-glomerular? *Lancet*. 1979;2:845-6.
18. Fairley KF, Birch DF. Hematuria: a simple method for identifying glomerular bleeding. *Kidney Int*. 1982;21:105-8.
19. Yuste C, Gutierrez E, Sevillano AM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Ortiz A, Egido J, Praga M, Moreno JA. Pathogenesis of glomerular haematuria. *World J Nephrol*. 2015 May 6;4(2):185-95.
20. Massengill SF. Hematuria. *Pediatr Rev*. 2008 Oct;29(10):342-8.
21. Becker GJ, Fairley KF. Urinalysis. In: Massry SG, Glassock RJ (eds). *Textbook of nephrology*. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 2001:1767-9.
22. Stapleton FB. Idiopathic hypercalciuria: association with isolated hematuria and risk for urolithiasis in children. The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int*. 1990 Feb;37(2):807-11.
23. Valavi E, Nickavar A, Aeene A. Urinary metabolic abnormalities in children with idiopathic hematuria. *J Pediatr Urol*. 2019 Apr;15(2):165.e1-4.
24. Parekh DJ, Pope JC 4th, Adams MC, Brock JW 3rd. The association of an increased urinary calcium-to-creatinine ratio and asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. *J Urol*. 2002 Jan;167(1):272-4.
25. Stapleton FB, Roy S 3rd, Noe HN, Jerkins G. Hypercalciuria in children with hematuria. *N Engl J Med*. 1984 May 24;310(21):1345-8.

26. Mufson MA, Belshe RB, Horrigan TJ, Zollar LM. Cause of Acute Hemorrhagic Cystitis in Children. *Am J Dis Child*. 1973;126(5):605–9.
27. Mufson MA, Belshe RB. A review of adenoviruses in the etiology of acute hemorrhagic cystitis. *J Urol*. 1976 Feb;115(2):191-4.
28. Kayange NM, Smart LR, Tallman JE, Chu EY, Fitzgerald DW, Pain KJ, Peck RN. Kidney disease among children in sub-Saharan Africa: systematic review. *Pediatr Res*. 2015 Feb;77(2):272-81.
29. Vianello FA, Mazzoni MB, Peeters GG, Fossali EF, Camozzi P, Bianchetti MG, Milani GP. Micro- and macroscopic hematuria caused by renal vein entrapment: systematic review of the literature. *Pediatr Nephrol*. 2016 Feb;31(2):175-84.
30. Park JH, Lee GH, Lee SM, Eisenhut M, Kronbichler A, Lee KH, Shin JI. Posterior nutcracker syndrome: a systematic review. *Vasa*. 2018 Jan;47(1):23-9.
31. Okada M, Tsuzuki K, Ito S. Diagnosis of the nutcracker phenomenon using two-dimensional ultrasonography. *Clin Nephrol*. 1998 Jan;49(1):35-40.
32. Shin JI, Park JM, Lee JS, Kim MJ. Effect of renal Doppler ultrasound on the detection of nutcracker syndrome in children with hematuria. *Eur J Pediatr*. 2007 May;166(5):399-404.
33. Kurklinsky AK, Rooke TW. Nutcracker phenomenon and nutcracker syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2010 Jun;85(6):552-9.
34. Sarikaya S, Altas O, Ozgur MM, Hancer H, Yilmaz F, Karagoz A, Ozer T, Aksut M, Ozen Y, Kirali K. Treatment of Nutcracker Syndrome with Left Renal Vein Transposition and Endovascular Stenting. *Ann Vasc Surg*. 2024 May;102:110-120.
35. Tasic V, Polenakovic M. Occurrence of subclinical post-streptococcal glomerulonephritis in family contacts. *J Paediatr Child Health*. 2003 Apr;39(3):177-9.
36. Tasic V. Klinicki, bioloski i prognosticki aspekti na akutniot poststreptokokov glomerulonefrit vo detskata vozrast. Doktorska disertacija. Univerzitet Sv.Kiril i Metodij, Skopje, 1997
37. White AV, Hoy WE, McCredie DA. Childhood post-streptococcal glomerulonephritis as a risk factor for chronic renal disease in later life. *Med J Aust*. 2001 May 21;174(10):492-6.
38. Rodriguez-Iturbe B, Musser JM. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Oct;19(10):1855-64.

39. Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, Maringhini S. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children). Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Pediatric Nephrology and Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Nephrology. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(2):293–7.
40. Yoshikawa N, Iijima K, Ito H. IgA nephropathy in children. *Nephron*. 1999;83(1):1–12.
41. Julian BA, Quiggins PA, Thompson JS, Woodford SY, Gleason K, Wyatt RJ. Familial IgA nephropathy. Evidence of an inherited mechanism of disease. *N Engl J Med*. 1985;312(4):202–8.
42. Neugut YD, Kiryluk K. Genetic determinants of IgA nephropathy: Western perspective. *Semin Nephrol*. 2018;38(5):443–54.
43. Emancipator SN, Gallo GR, Lamm ME: IgA nephropathy: perspectives on pathogenesis and classification. *Clin Nephrol* 1985 Oct; 24(4): 161-79
44. Tasic V, Korneti P, Ristoska-Bojkovska N, Petrusevska G, Polenakovic M. Idiopathic hypercalciuria preceding IgA nephritis in a child with recurrent hematuria. *Pediatr Nephrol*. 2003 Apr;18(4):394-6
45. Vivarelli M, Samuel S, Coppo R, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with IgA nephropathy and IgA vasculitis nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2025;40(2):533-69.
46. Selvaskandan H, Barratt J, Cheung CK. Novel Treatment Paradigms: Primary IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2023;9(2):203-13.
47. Píram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol*. 2013/01/16 ed. 2013;25(2):171–8.
48. Hwang HH, Lim IS, Choi BS, Yi DY. Analysis of seasonal tendencies in pediatric Henoch-Schönlein purpura and comparison with outbreak of infectious diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2018/09/12 ed. 2018;97(36):e12217.
49. Oni L, Sampath S. Childhood IgA vasculitis (Henoch Schonlein purpura)—advances and knowledge gaps. *Front Pediatr*. 2019;7:257.
50. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(5):603-6.

51. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):936-41.
52. Hung S-P, Yang Y-H, Lin Y-T, Wang L-C, Lee J-H, Chiang B-L. Clinical manifestations and outcomes of Henoch-Schönlein purpura: comparison between adults and children. *Pediatr Neonatol*. 2009;50(4):162–8.
53. Nakanishi K, Yoshikawa N. Immunoglobulin A nephropathies in children (includes HSP). In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, editors. *Pediatric nephrology*. 7th ed. Heidelberg: Springer; 2016. p. 983–1033.
54. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(2):1–274.
55. Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(6):993–1003.
56. Bundhun PK, Kumari A, Huang F. Differences in clinical features observed between childhood-onset versus adult-onset systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(37):e8086.
57. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev*. 2010;6(9):538–46.
58. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271–7.
59. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
60. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–86.
61. Sousa S, Goncalves MJ, Ines LS, Eugenio G, Jesus D, Fernandes S, et al. Clinical features and long-term outcomes of systemic lupus erythematosus: comparative data of childhood, adult and late-onset disease in a national register. *Rheumatol Int*. 2016;36(7):955–60.

62. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018;93(4):789–96.
63. Smith E, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C, Davidson J, et al. Outcomes following mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide induction treatment for proliferative juvenile-onset lupus nephritis. *Lupus.* 2019;28(5):613–20.
64. Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol.* 2019;209:108274.
65. Gattineni J. Highlights for the management of a child with proteinuria and hematuria. *Int J Pediatr.* 2012; 2012:768142.
66. Wood EG. Asymptomatic hematuria in childhood: a practical approach to evaluation. *Indian J Pediatr.* 1999 Mar-Apr;66(2):207-14.
67. Hicks J, Mierau G, Wartchow E, Eldin K. Renal diseases associated with hematuria in children and adolescents: a brief tutorial. *Ultrastruct Pathol.* 2012 Feb;36(1):1-18.
68. Yadin O. Hematuria in children. *Pediatr Ann.* 1994 Sep;23(9):474-8, 481-5.
69. Moore GP, Robinson M. Do urine dipsticks reliably predict microhematuria? The bloody truth! *Ann Emerg Med.* 1988 Mar;17(3):257-60.
70. Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N. *Pediatric nephrology.* 6th ed. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 2009.
71. Fassett RG, Horgan BA, Mathew TH. Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy. *Lancet.* 1982 Jun 26;1(8287):1432-4.
72. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician.* 2005 Mar 15;71(6):1153-62.
73. Rizzoni G, Braggion F, Zacchello G. Evaluation of glomerular and nonglomerular hematuria by phase-contrast microscopy. *J Pediatr.* 1983 Sep;103(3):370-4
74. Parekh DJ, Pope JC 4th, Adams MC, Brock JW 3rd. The association of an increased urinary calcium-to-creatinine ratio, and asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. *J Urol.* 2002 Jan;167(1):272-4.

75. Stapleton FB, Roy S 3rd, Noe HN, Jerkins G. Hypercalciuria in children with hematuria. *N Engl J Med*. 1984 May 24;310(21):1345-8.
76. Lau YK, Woo KT. SDS-PAGE is underutilised as a tool for investigating renal patients. *Nephron*. 2002;90:227-9.
77. Korneti P, Mann H, Polenakovik M, Cekovska S, Korneti B, Tasic V, Melzer H. Application of modified Phast system SDS-PAGE for evaluation of proteinuria/hematuria. *BANTAO*. 2005;Ohrid.
78. Schiwarz HW, Spiller A. Differenzierung renaler und postrenaler Hamaturien und Proteinurien mit SDS-Polyacrylamidgel-Elektrophorese und Immunoblotting. *Klin Wochenschr*. 1989;67(Suppl XVII):14-8.
79. Blumenthal SS, Fritsche C, Lemann J Jr. Establishing the diagnosis of benign familial hematuria. The importance of examining the urine sediment of family members. *JAMA*. 1988;259(15):2263-6.
80. Taylor J, Flinter F. Familial haematuria: when to consider genetic testing. *Arch Dis Child*. 2014;99(9):857-61. doi:10.1136/archdischild-2013-304827
81. Patel HP, Bissler JJ. Hematuria in children. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48(6):1519-37. doi:10.1016/s0031-3955(05)70389-8
82. Viteri B, et al. State-of-the-art renal imaging in children. *Pediatrics*. 2020;145(2)
83. Goodman TR, Mustafa A, Rowe E. Pediatric CT radiation exposure: where we were, and where we are now. *Pediatr Radiol*. 2019;49(4):469–78.
84. Odle TG. Dose reduction techniques in pediatric computed tomography. *Radiol Technol*. 2019;91(2):161ct–80ct.
85. Kirsch H, Krüger PC, John-Kroegel U, Waginger M, Mentzel HJ. Functional MR urography in children - update 2023. Funktionelle MR-Urografie im Kindesalter – Update 2023. *Rofo*. 2023;195(12):1097-1105.
86. Feld LG, Stapleton FB, Duffy L: Renal biopsy in children with asymptomatic hematuria or proteinuria: survey of pediatric nephrologists. *Pediatr Nephrol* 1993 Aug; 7(4): 441-3
87. Walther PC, Kaplan GW. Cystoscopy in children: indications for its use in common urologic problems. *J Urol*. 1979;122(6):717-20. doi:10.1016/s0022-5347(17)56571-4
88. Bickeböller R, Jonas D. Die Indikation zur Zystoskopie bei Kindern [The indication for cystoscopy in children]. *Wien Med Wochenschr*. 1997;147(21):490-1.

89. Plevová P, Gut J, Janda J. Familial hematuria: A review. *Medicina (Kaunas)*. 2017;53(1):1-10.
90. Athanasiou Y, Voskarides K, Gale DP, et al. Familial C3 glomerulopathy associated with CFHR5 mutations: clinical characteristics of 91 patients in 16 pedigrees. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(6):1436-46.
91. Kopp JB. Glomerular pathology in autosomal dominant MYH9 spectrum disorders: what are the clues telling us about disease mechanism? *Kidney Int*. 2010;78(2):130-3.
92. Castelletti F, Donadelli R, Banterla F, Hildebrandt F, Zipfel PF, Bresin E, et al. Mutations in FN1 cause glomerulopathy with fibronectin deposits. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(7):2538-43.
93. Ohtsubo H, Okada T, Nozu K, Takaoka Y, Shono A, Asanuma K, et al. Identification of mutations in FN1 leading to glomerulopathy with fibronectin deposits. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(9):1459-67.
94. Plaisier E, Gribouval O, Alamowitch S, et al. COL4A1 mutations and hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps. *N Engl J Med*. 2007;357(26):2687-95. doi:10.1056/NEJMoa071906.
95. Plaisier E, Ronco P. *COL4A1*-Related Disorders. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; June 25, 2009.
96. Tryggvason K, Patrakka J. Thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(3):813-822.
97. Vizjak A, Ferluga D. Spectrum of collagen type IV nephropathies: from thin basement membrane nephropathy to Alport syndrome. *Srp Arh Celok Lek*. 2008 Dec;136 Suppl 4:323-6.
98. Haas M. Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy: a practical approach to diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Feb;133(2):224-32.
99. Kashtan CE. Alport syndrome. An inherited disorder of renal, ocular, and cochlear basement membranes. *Medicine (Baltimore)*. 1999 Sep;78(5):338-60.
100. Kashtan CE. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. *Am J Kidney Dis*. 2021 Feb;77(2):272-79.

101. Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidet L, Massella L, Nakanishi K, et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV  $\alpha 345$ : a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int.* 2018;93(5):1045–51.
102. Savige J. Should We Diagnose Autosomal Dominant Alport Syndrome When There Is a Pathogenic Heterozygous COL4A3 or COL4A4 Variant?. *Kidney Int Rep.* 2018;3(6):1239-41.
103. Furlano M, Martínez V, Pybus M, et al. Clinical and genetic features of autosomal dominant Alport syndrome: a cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(4):560-70.e1.
104. Rheault MN. Women and Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(1):41-6.
105. Bignall ONR 2nd, Dixon BP. Management of hematuria in children. *Curr Treat Options Pediatr.* 2018;4(3):333-49.
106. Yanagihara T, Kuroda N, Hayakawa M, et al. Epidemiology of school urinary screening over a 30-year period in Tokyo. *Pediatr Int.* 2007;49(5):570-6.
107. Parakh P, Bhatta NK, Mishra OP, et al. Urinary screening for detection of renal abnormalities in asymptomatic school children. *Nephrourol Mon.* 2012;4(3):551-5.
108. Chen MC, Wang JH, Chen JS, et al. Socio-demographic factors affect the prevalence of hematuria and proteinuria among school children in Hualien, Taiwan: a longitudinal localization-based cohort study. *Front Pediatr.* 2020;8:600907.
109. Chen MC, Wang JH, Chu CH, Cheng CF. Differential prevalence of hematuria and proteinuria with socio-demographic factors among school children in Hualien, Taiwan. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(4):360-367.
110. Srinivasulu K, Rao KVP, Kumar KP. Urine analysis as a screening tool in early detection of renal abnormalities in asymptomatic school children. *World J Nephrol Urol.* 2018;7(1):17-24.
111. Zhong X, Ding J, Wang Z, et al. Risk factors associated with abnormal urinalysis in children. *Front Pediatr.* 2021;9:649068.
112. Owolabi O, Raji Y, Amodu O. Nutritional status as a risk factor of renal impairment among in-school adolescents. *Niger J Public Health.* 2018;2(2):64-70.
113. Hothan KA, Alasmari BA, Alkhelaiwi OK, et al. Prevalence of hypertension, obesity, hematuria and proteinuria amongst healthy adolescents living in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2016;37(10):1120-6.

114. Rahman AJ, Qamar FN, Ashraf S, Khowaja ZA, Tariq SB, Naeem H. Prevalence of hypertension in healthy school children in Pakistan and its relationship with body mass index, proteinuria and hematuria. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013;24(2):408-12.
115. Greenfield SP, Williot P, Kaplan D. Gross hematuria in children: a ten-year review. *Urology*. 2007 Jan;69(1):166-9.
116. Youn T, Trachtman H, Gauthier B. Clinical spectrum of gross hematuria in pediatric patients. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006 Feb;45(2):135-41.
117. Güven S, Gökçe İ, Deniz NÇ, Altuntaş Ü, Yıldız N, Alpay H. Clinical and histopathological features of asymptomatic persistent microscopic hematuria in children. *Turk J Med Sci*. 2016 Dec 20;46(6):1707-11.
118. Trachtman H, Weiss RA, Bennett B, Greifer I. Isolated hematuria in children: indications for a renal biopsy. *Kidney Int*. 1984 Jan;25(1):94-9.
119. Clark M, Aronoff S, Del Vecchio M. Etiologies of asymptomatic microscopic hematuria in children: systematic review of 1092 subjects. *Diagnosis (Berl)*. 2015;2(4):211-6.
120. Fünfstück R, Stein G. Erythrozyten im Urin: glomerulonephritis oder andere Blutungsquelle? Die Antwort gibt Ihnen Ihr Mikroskop [Erythrocytes in the urine: glomerulonephritis or other source of bleeding. Answer with the microscope]. *MMW Fortschr Med*. 2000;142(9):30-2.
121. Schramek P, Moritsch A, Haschkowitz H, Binder BR, Maier M. In vitro generation of dysmorphic erythrocytes. *Kidney Int*. 1989 Jul;36(1):72-7.
122. Köhler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia: a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int*. 1991 Jul;40(1):115-20.
123. Catalá López JL, Fábregas Brouard M. La acantocituria es más eficaz en diferenciar la hematuria glomerular de la no-glomerular que los hematíes dismórficos [Acanthocyturia is more efficient in differentiating glomerular from non-glomerular hematuria than dysmorphic erythrocytes]. *Arch Esp Urol*. 2002 Feb;55(2):164-6.
124. Dinda AK, Saxena S, Guleria S, et al. Diagnosis of glomerular haematuria: role of dysmorphic red cell, G1 cell and bright-field microscopy. *Scand J Clin Lab Invest*. 1997 Apr;57(3):203-8.
125. Rath B, Turner C, Hartley B, Chantler C. Evaluation of light microscopy to localise the site of haematuria. *Arch Dis Child*. 1991 Mar;66(3):338-40.

126. Favaro S, Bonfante L, D'Angelo A, et al. Is the red cell morphology really useful to detect the source of hematuria? *Am J Nephrol*. 1997;17(2):172-5.
127. Mehta K, Tirthani D, Ali U. Urinary red cell morphology to detect site of hematuria. *Indian Pediatr*. 1994 Sep;31(9):1039-45.
128. Huussen J, Koene RA, Hilbrands LB. The (fixed) urinary sediment: a simple and useful diagnostic tool in patients with haematuria. *Neth J Med*. 2004 Jan;62(1):4-9.
129. Maksimov GV, Mamaeva SN, Antonov SR, et al. Measuring erythrocyte morphology by electron microscopy to diagnose hematuria. *Meas Tech*. 2016 Mar;59(3):327-30.
130. Springberg PD, Garrett LE Jr, Thompson AL Jr, Collins NF, Lordon RE, Robinson RR. Fixed and reproducible orthostatic proteinuria: results of a 20-year follow-up study. *Ann Intern Med*. 1982 Oct;97(4):516-9.
131. Park SJ, Lim JW, Cho BS, Yoon TY, Oh JH. Nutcracker syndrome in children with orthostatic proteinuria: diagnosis on the basis of Doppler sonography. *J Ultrasound Med*. 2002 Jan;21(1):39-46.
132. Kajiwara N, Hayashi K, Fujiwara M, Nakayama H, Ozaki Y. Identification of children with chronic kidney disease through school urinary screening using urinary protein/creatinine ratio measurement: an observational study. *Clin Exp Nephrol*. 2020 May;24(5):450-7.
133. Chang-Chien C, Chuang GT, Tsai IJ, Chiang BL, Yang YH. A large retrospective review of persistent proteinuria in children. *J Formos Med Assoc*. 2018 Aug;117(8):711-9.
134. Riccabona M. Potential of modern sonographic techniques in paediatric uroradiology. *Eur J Radiol*. 2002;43(2):110-21.
135. Riccabona M, Avni FE, Blickman JG, et al. Imaging recommendations in paediatric uroradiology. Minutes of the ESPR uroradiology task force session on childhood obstructive uropathy, high-grade fetal hydronephrosis, childhood haematuria, and urolithiasis in childhood. *Pediatr Radiol*. 2009;39(8):891-8.
136. Feld LG, Meyers KE, Kaplan BS, Stapleton FB. Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics. *Pediatrics*. 1998;102(4):E42.
137. Okada M, Tsuzuki K, Ito S. Diagnosis of the nutcracker phenomenon using two-dimensional ultrasonography. *Clin Nephrol*. 1998;49(1):35-40.
138. Shin JI, Park JM, Lee SM, et al. Factors affecting spontaneous resolution of hematuria in childhood nutcracker syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(5):609-13.

139. Fujimura MD, Koch VH, Vaisbich MH, et al. Hematúria na criança: estudo retrospectivo de 128 casos [Hematuria in children: retrospective study of 128 pediatric patients]. *J Pediatr (Rio J)*. 1998;74(2):119-24.
140. Milošević D, Batinić D, Turudić D, Batinić D, Topalović-Grković M, Gradiški IP. Demographic characteristics and metabolic risk factors in Croatian children with urolithiasis. *Eur J Pediatr*. 2014;173(3):353-9.
141. Żurawski J, Burchardt P, Seget M, et al. Difficulties in differentiating thin basement membrane disease from Alport syndrome. *Pol J Pathol*. 2016;67(4):357-63.
142. Deltas C, Pierides A, Voskarides K. The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria(s). *Pediatr Nephrol*. 2012;27(8):1221-31.
143. Mastrangelo A, Madeira C, Castorina P, Giani M, Montini G. Heterozygous COL4A3/COL4A4 mutations: the hidden part of the iceberg?. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(12):2398-407.
144. Savige J, Huang M, Croos Dabrera MS, Shukla K, Gibson J. Genotype-phenotype correlations for pathogenic COL4A3-COL4A5 variants in X-linked, autosomal recessive, and autosomal dominant Alport syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:865034.
145. Kim JH, Lim SH, Song JY, et al. Genotype-phenotype correlation of X-linked Alport syndrome observed in both genders: a multicenter study in South Korea. *Sci Rep*. 2023;13(1):6827.
146. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(10):2603-10.
147. Günthner R, Knipping L, Jeruschke S, et al. Renal X-inactivation in female individuals with X-linked Alport syndrome primarily determined by age. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:953643.
148. Krüger BM, Jens A, Neuhaus A, et al. COL4A5-p.Gly624Asp is the predominant variant in Europe associated with a mild Alport syndrome phenotype. *Kidney Int Rep*. 2025;10(5):1372-83.

149. Riedhammer KM, Simmendinger H, Tasic V, et al. Is there a dominant-negative effect in individuals with heterozygous disease-causing variants in COL4A3/COL4A4?. *Clin Genet*. 2024;105(4):406-14.
150. Mencarelli MA, Heidet L, Storey H, et al. Evidence of digenic inheritance in Alport syndrome. *J Med Genet*. 2015;52(3):163-74.
151. Savige J, Renieri A, Ars E, et al. Digenic Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(11):1697-706.
152. Sevillano AM, Gutierrez E, Morales E, et al. Multiple kidney cysts in thin basement membrane disease with proteinuria and kidney function impairment. *Clin Kidney J*. 2014;7(3):251-6.
153. Gulati A, Sevillano AM, Praga M, et al. Collagen IV gene mutations in adults with bilateral renal cysts and CKD. *Kidney Int Rep*. 2019;5(1):103-8.
154. Savige J, Harraka P. Pathogenic variants in the genes affected in Alport syndrome (COL4A3-COL4A5) and their association with other kidney conditions: a review. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(6):857-64.
155. Zeni L, Mescia F, Toso D, et al. Clinical significance of the cystic phenotype in Alport syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2024;84(3):320-8.e1.
156. Kang E, Park BH, Lee H, et al. A comprehensive review of Alport syndrome: definition, pathophysiology, clinical manifestations, and diagnostic considerations. *Kidney Res Clin Pract*. 2025;44(4):566-75.
157. Ćomić J, Riedhammer KM, Günthner R, et al. The multifaceted phenotypic and genotypic spectrum of type-IV-collagen-related nephropathy: a human genetics department experience. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:957733.
158. Kumar P, Sharma D, Sood A, Sharma S, Sharma R. Comparison of clinical features, management, and outcomes between children and adolescents diagnosed with multi-system inflammatory syndrome in children. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(12):7824-9.

159. Kallash M, Rheault MN. Approach to Persistent Microscopic Hematuria in Children. *Kidney360*. 2020;1(9):1014-1020. Published 2020 Jul 10.

[160] Bergstein J, Leiser J, Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005 Apr;159(4):353-355.

[161] Gale DP. How benign is hematuria? Using genetics to predict prognosis. *Pediatr Nephrol*. 2013 Aug;28(8):1183-1193.

[162] Kamath N, Iyengar A, George N, Luyckx VA. Risk factors and rate of progression of CKD in children. *Kidney Int Rep*. 2019 Oct;4(10):1472-7.

[163] Yang EM, Kim J, Park E, Han KH, Kim SH, Cho H, Shin JI, Cho MH, Lee JH, Kim JH, Kang HG, Ha IS, Ahn YH. Longitudinal progression trajectory of estimated glomerular filtration rate in children with chronic kidney disease: results from the KNOW-Ped CKD (KoreaN cohort study for Outcomes in patients With Pediatric Chronic Kidney Disease). *Kidney Res Clin Pract*. 2025 Mar;44(2):376-88.

[164] Gross O, Rheault MN, Simon J, et al. Prospective cohort study in Alport syndrome patients under standard therapy. *Kidney Int Rep*. 2025 May;10(5):1360-71.