

Гематурия при наследственных нефропатиях

М.С. Игнатова

ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава», г. Москва

Hematuria in hereditary nephropathies

M.S. Ignatova

Ключевые слова: гематурия, наследственные нефропатии, болезнь тонких базальных мембран, наследственный нефрит (синдром Альпорта), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

На основании собственных наблюдений и литературных данных представлена характеристика гематурии при наследственных нефропатиях: синдроме Альпорта и болезни тонких базальных мембран (БТБМ). Обращено внимание на необходимость дифференцирования указанных заболеваний в связи с их различным прогнозом. Указывается и на клиническом примере показано, что БТБМ может быть предрасполагающим фактором к развитию иммунной нефропатии (мезангиопролиферативного гломерулонефрита). Представлен первый опыт использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при наследственном нефрите.

Isolated hematuria in hereditary nephropathies is characterized on the basis of literature data and our own experience. An attention was focused on the thin basement membrane disease (TBMD) and the Alport syndrome because these diseases have different prognosis. It is pointed out that TBMD could be a predisposition factor in the development of immune glomerulopathies. Preliminary results of therapy of the Alport syndrome with ACE-inhibitors are presented.

Изолированные лейкоцитурия, протеинурия и гематурия всегда требуют настойчивого диагностического поиска. Как правило, лейкоцитурия чаще связана с инфекцией мочевой системы, протеинурия зависит от нарушений белковых структур щелевой мембраны подоцитов, причина же изолированной гематурии остается в ряде случаев неразгаданной. Стойкая изолированная гематурия встречается, по данным эпидемиологического исследования, приблизительно у 2% детей [13]. Близкие результаты были получены V.M. Vehaskari et al. и C.D. Ritchie et al. при проведении скринирующих исследований в школьных коллективах Финляндии и Великобритании [26, 34].

Гематурия, сочетающаяся с другими изменениями в моче и/или экстрауренальными проявлениями, нередко ассоциирована с обнаружением дефектов гломерулярного фильтра, зависящего от иммунных или аутоиммунных процессов. Развитие почечной гематурии может быть связано также с механическими повреждениями и деструктивными процессами, обусловленными нарушением венозного оттока, некротизирующим почечным ангиитом, нарушениями внутрисосудистой коагуляции, затронувшей ткань почек. Л.С. Приходина разработала компьютерную систему нозологической диагностики заболеваний почек, протекающих с гематурией. Она включила 100 заболеваний с различной этиологией и патогенезом, диагностика которых возможна при применении современных методов обследования [5].

Непосредственный механизм прохождения эритроцитов из клубочкового капилляра в мочевое пространство остается предметом современных исследований. Впервые определение морфологии эритроцитов в моче было проведено D.F. Birch и K.F. Fairley [9]. Эта и последующие работы G. Rizzoni et al., F.B. Stapleton убедительно показали, что для гломерулярной гематурии характерен дизморфизм эритроцитов [27, 30]. Специальное исследование степени деформируемости эритроцитов было проведено в группе детей и подростков с бессимптомной гематурией, с контролем у здоровых людей, больных с IgA-нефропатией и с так называемой «семейной доброкачественной гематурией (СДГ)» [21]. Оказалось, что наибольший дизморфизм эритроцитов отмечался у детей с СДГ. На втором месте по выраженности дизморфизма были эритроциты у людей с асимптоматической гематурией, не имеющей семейного распространения, и на третьем – у больных с IgA-нефропатией. При этом степень дизморфизма эритроцитов у последних была на порядок ниже, чем у пациентов с асимптоматической гематурией неясной этиологии и СДГ. Выводом исследования является положение о том, что легкая деформируемость предполагает возможность прохождения эритроцитов через неповрежденные базальные мембраны клубочковых капилляров. Выраженную деформируемость эритроцита А.И. Клембовский наблюдал у нашего пациента с наследственным нефротическим синдромом (рис. 1) [4]. Причина выраженной деформируемости эритро-

Адрес для переписки: 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ и СР РФ, отделение наследственной и приобретенной патологии

Телефон: 488-51-13. Игнатова Мария Сергеевна

E-mail: nephrolog@pedklin.ru

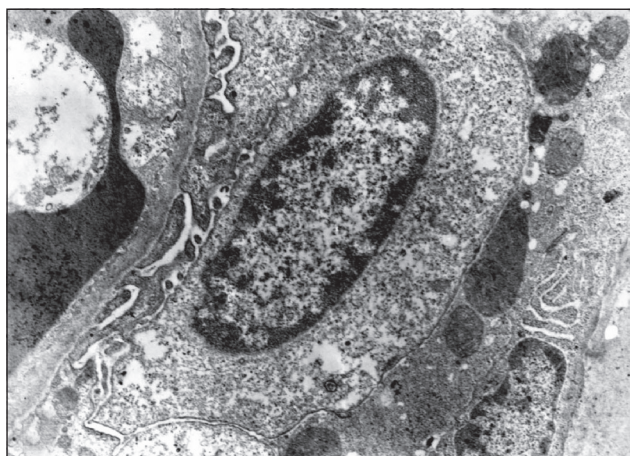


Рис. 1. Электронная микроскопия нефробиоптата у девочки Л. 4 лет с диагнозом: наследственный нефротический синдром – деформированный эритроцит в просвете капилляра ($\times 10\,000$, препарат А.И. Клембовского)

цитов остается не до конца понятной. Эксперименты *in vitro* с изменением осмолярности мочи, рН, концентрации натрия в моче не дали результата [30]. Остается неоспоримым тот факт, что деформированные эритроциты получают возможность «ввинчиваться» в поры базальной мембраны (БМ) клубочкового капилляра, что позволяет им проходить в мочевое пространство. БМ – высокоорганизованный матрикс, в который входит ряд белков. Это коллаген IV типа, ламинин и 2 формы гепаран-сульфат-протеин-гликанов, которые образуют своеобразную «рабочую сеть». Кроме вышеуказанных белков, в состав матрикса БМ входит энтактин, нефритогенозид, фибронектин и др. [6]. Наибольшая концентрация коллагена IV типа характерна для *lamina densa*, наибольшая концентрация ламинина свойственна *lamina densa externa* и *lamina rara interna*. С коллагеновыми белками связано структурирование БМ, а с неколлагеновыми (ламинин, энтактин, фибронектин) – соединение БМ с окружающими ее клетками. Присутствие в БМ плотной пластинки (*lamina densa*), состоящей в основном из коллагеновых белков, привело к гипотезе о существовании в ней пор, величина которых определяется расстоянием между нормально расположенными и неизменными филаментами коллагеноподобного белка. Через эти поры возможно прохождение деформированных эритроцитов. Это положение впервые было высказано на основании проведения электронной микроскопии (ЭМ) нефробиоптатов больных с мембранозной нефропатией [18]. В вышеприведенных исследованиях показан путь прохождения эритроцитов через БМ гломерулярного капилляра при гломерулопатиях, однако ответа на вопрос о размерах пор в БМ, величине гидростатического давления, «ввинчивающего» эритроцит в гломерулярную базальную мембрану, не получено. Кроме того, отмечено, что при некоторых заболеваниях существует противоречие между степенью дизморфизма эритроцитов и характером заболеваний, сопровождающихся гематурией, с выраженной деформируемостью красных кровяных телец (таб.).

В последние годы получены ответы на ряд вопросов,

Таблица
Несоответствие характера эритроцитов мочи с причиной гематурии, связанной с заболеваниями органов мочевой системы (ОМС) (по F.B. Stapleton, 1987)

Гломерулопатии с неизменными эритроцитами	Негломерулярные заболевания ОМС с дизморфизмом эритроцитов в моче
Постстрептококковый гломерулонефрит (ГН)	Мочекаменная болезнь
Мембранно-пролиферативный ГН	Инфекция мочевой системы
Мембранозная нефропатия	Рефлюкс-нефропатия
Гемолитико-уремический синдром	Гипертрофия простаты
Быстропрогрессирующий ГН	

касающихся прохождения через БМ дизморфных эритроцитов. Оказалось, что это возможно при толщине БМ в пределах 321 ± 56 , т. е. в среднем 265 нм [25]. S.M. Jalalah et al. показали, что чрезмерная тонкость БМ является аномалией, которая развивается в антенатальном периоде в связи с неадекватным соотношением в них ламинина и коллагена IV типа [19]. Для прохождения дизморфных эритроцитов достаточна величина пор в БМ в пределах 2,25 нм, причем деформированный эритроцит проходит и через гломерулярный эндотелий (рис. 2) [11]. Авторы подчеркивают, что такое прохождение эритроцитов через гломерулярные фильтры в отсутствии других ренальных или экстраренальных проявлений болезни говорит о невоспалительном характере изменений и свойственно болезни тонких базальных мембран.

Болезни тонких базальных мембран (БТБМ) посвящено в последнее время множество клинических и экспериментальных исследований. Приблизительное представление об эпидемиологии этого заболевания Y.Y. Wang и J. Savage определяют на основании данных о том, что изолированная гематурия встречается в популяции с частотой от 1 до 10%, т. е. является наиболее распространенным наследственным заболеванием, протекающим с гематурией [36]. Естественно, из этой группы больных с изолированной гематурией необходимо исключить пациентов с синдромом Альпорта (СА), для которых характерно прогрессирование болезни с появлением протеинурии и экстраренальных симптомов. Генетические исследования БТБМ показывают, что при этой патологии наблюдается мутация генов COL4A4/COL4A3 [24]. При обнаружении такого типа мутации возможно наличие у больного аутосомно-рецессивного или аутосомно-доминантного СА, о чем следует помнить в связи с различным прогнозом СА и БТБМ. Кроме того, нужно иметь в виду, что гетерозиготы по COL4A4/COL4A3 могут быть носителями гена синдрома Альпорта [33].

БТБМ является наиболее типичным наследственным заболеванием с изолированной гематурией. Нередко это заболевание называют «семейной доброкачественной гематурией» (СДГ). Действительно, в ряде наблюдений отмечается длительное и даже пожизненное благоприятное течение болезни у пациентов с БТБМ, без признаков прогрессирования и нарушения функ-

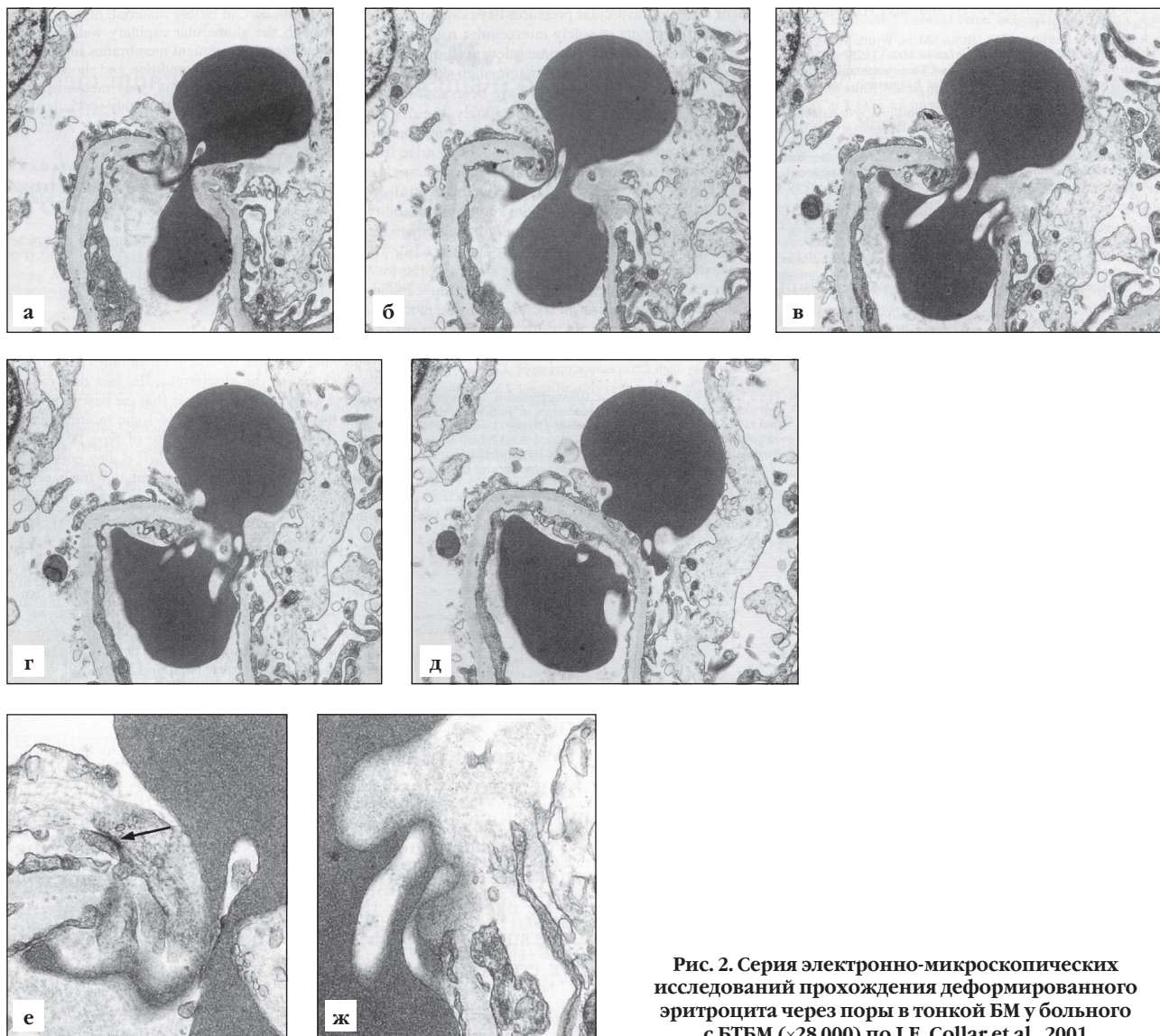


Рис. 2. Серия электронно-микроскопических исследований прохождения деформированного эритроцита через поры в тонкой БМ у больного с БТБМ ($\times 28\ 000$) по J.E. Collar et al., 2001

ции почек. Однако ряд исследователей указывает на возможность прогрессирования БТБМ вплоть до развития хронической почечной недостаточности (ХПН), поэтому термин СДГ можно употреблять с большой осторожностью [10, 15]. Чаще прогрессирование БТБМ наблюдается у взрослых. Возможность прогрессирования БТБМ необходимо учитывать, когда решается вопрос о донорстве при трансплантации почки [14]. Таким образом, в современном понимании болезнь тонких базальных мембран – генетически детерминированная неиммунная гломерулопатия, связанная с мутацией генов коллагена IV типа, проявляющаяся гематурией, в большинстве случаев не имеющая тенденции к прогрессированию и поэтому называемая «семейной доброкачественной гематурией». Однако в некоторых случаях, когда в предыдущих поколениях были носители мутантных генов COL4A4/COL4A3, под маской БТБМ может скрываться типичный синдром Альпорта.

Наследственный нефрит (синдром Альпорта) – неиммунная генетически детерминированная гломерулопатия, связанная с мутацией генов коллагена IV типа, чаще с COL4A5, проявляющаяся гематурией и/или протеинурией, нередко сочетающаяся с нейросен-

сорной тугоухостью и патологией зрения, склонная к прогрессированию и развитию ХПН. Коллаген IV типа состоит из трех доменов, плотно скрученных друг с другом в нормальном состоянии (рис. 3). При мутации гена (чаще COL4A5) наблюдаются аномалии скручивания коллагена IV типа. Если наблюдается делеция COL4A5, что было отмечено нами в ДНК 5 из 16 обследованных семей (рис. 4), происходит выпадение большей части экзонов гена. В этих случаях нарушается скручивание доменов (рис. 3) [2]. Заболевание имеет тяжелое прогрессирующее течение с развитием экстраренальных проявлений и формированием ХПН. Также наблюдается резкая деформация гломерулярных БМ. При электронной микроскопии (ЭМ) почечного биоптата (рис. 5) отмечаются выраженные дистрофические изменения БМ с участками просветления и скоплением тонкогранулярного вещества. Это приводит к появлению протеинурии с последующими изменениями в системе ангиотензина II и трансформирующего фактора роста бета (ТФР- β) [29]. Экспериментальные данные подтверждают значимость ТФР- β в прогрессировании синдрома Альпорта [12]. В тех случаях, когда отмечается только однонуклеотидная замена в гене, т. е. происхо-

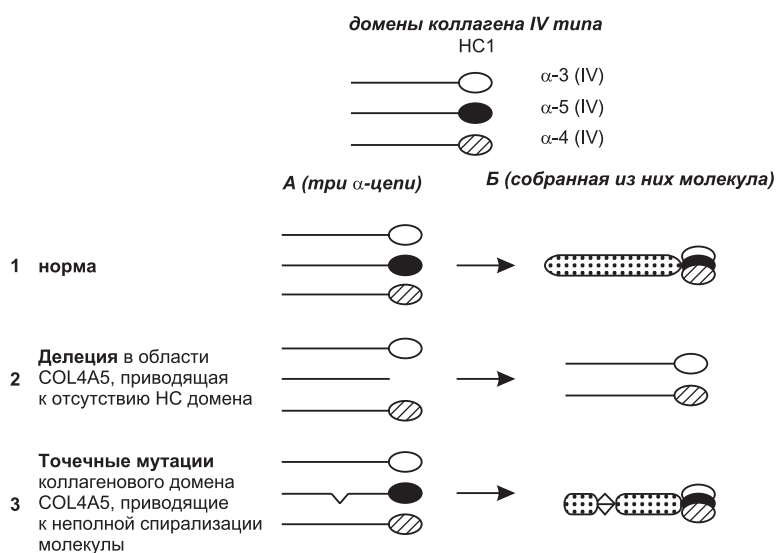


Рис. 3. Образование молекул базальной мембраны из альфа-цепей коллагена IV: 1 – норма, 2 – делеция гена COL4A5, 3 – точечная мутация гена COL4A5

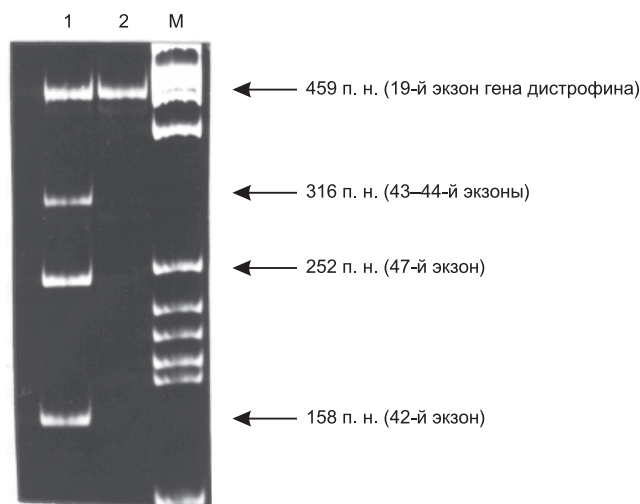
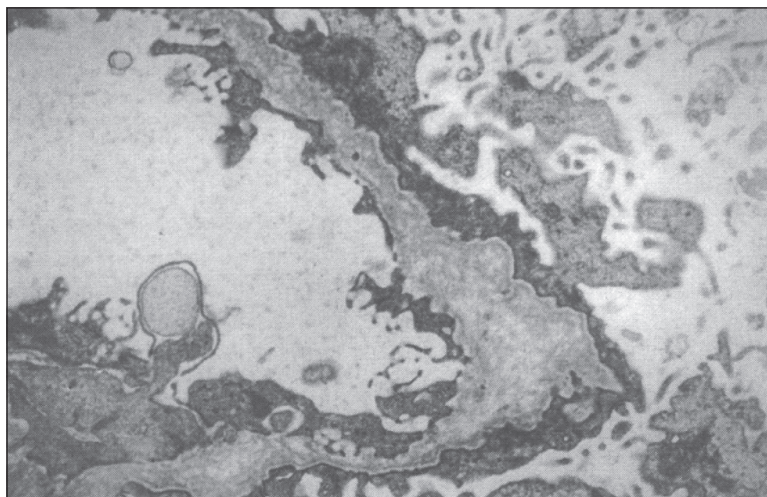


Рис. 4. Мультиплексная амплификация в гене COL4A5 у пробанда с синдромом Альпорта семьи В. (1-я полоска – здоровый донор, 2-я полоска – пробанд с делецией, М – маркер молекулярного веса)



дит точечная мутация (рис. 6), нарушения скручивания коллагена выявляются лишь в отдельных участках, БМ остается тонкой и клинически у больного имеет место изолированная гематурия (рис. 3). Именно подобные случаи СА и БТБМ представляют большие сложности при проведении дифференциального диагноза.

При наблюдении на протяжении 25 лет за течением наследственного нефрита у 200 детей из 153 семей нами было отмечено, что при первых обращениях за медицинской помощью практически у всех была выражена гематурия. Это отмечалось как у мальчиков ($n = 79$), так и у девочек ($n = 121$). В многоцентровом исследовании J. Jais et al. гематурия выявлялась у 95% представительниц женского пола из обследованных в разных странах Европы 195 семей [16]. Значительная протеинурия появлялась, по нашим наблюдениям, чаще у мальчиков после 12-летнего возраста. Эти данные согласуются с данными того же многоцентрового исследования [17]. К 15 годам у большей части представителей мужского пола отмечалось повышение артериального давления (АД) и снижение клубочковой фильтрации, вслед за чем обнаруживалось нарастание уровня сывороточного креатинина. У 18,2% больных за период 25-летнего наблюдения развивалась ХПН, причем у 4 это произошло в возрасте до 15 лет. Всем 4 в короткие сроки была произведена трансплантация почки, что позволило продлить жизнь этих больных на срок до 15 лет.

Синдром Альпорта и БТБМ – наиболее распространенные заболевания наследственной природы, сопровождающиеся в начальном периоде болезни или на протяжении всей жизни пациента изолированной гематурией. Гематурия наблюдается и при других генетически детерминированных заболеваниях, в частности при

Рис. 5. Электронная микроскопия нефробиоптата больного К. с диагнозом: синдром Альпорта – утолщение базальной мембраны клубочкового капилляра с просветлениями и скоплением тонкогранулярного вещества, отсутствие lamina densa ($\times 15\,000$, препарат А.И. Клембовского)

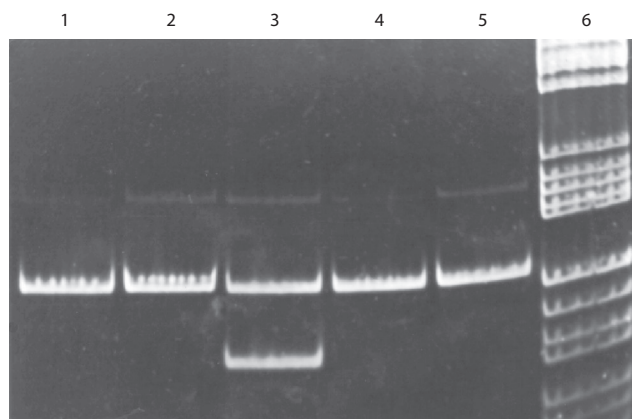


Рис. 6. Больной Б. с наследственным нефритом. Точечная мутация при использовании метода SSCP для исследования COL4A5. Полоска 3 – ДНК пробанда с точечной мутацией в COL4A5, полоска 6 – маркер молекулярной массы, остальные полоски – контроль

болезни Фабри, при синдроме nail-patella, при поликистозной болезни [32]. Однако при этих заболеваниях наличие других ренальных и/или экстраренальных проявлений болезни помогает установлению диагноза. Изолированная гематурия может наблюдаться при нефропатиях, связанных с гипопластической дисплазией почек [1]. Необходимо отметить, что при ЭМ у детей с нефропатией, связанной с гипопластической дисплазией, могут наблюдаться как тонкие, так и утолщенные БМ, а при исследовании экскреции гидроксизин-гликозида с мочой отмечаются показатели, близкие к тем, что выявляются при синдроме Альпорта [35]. W.B. Plaiser и соавт. описали новый синдром, где превалирующим симптомом также оказалась изолированная гематурия [22]. Правда, при этом заболевании имеет место извитость артериальных сосудов сетчатки глаза и возможны мышечные контрактуры, на что авторы рекомендуют обращать внимание, если у пациента имеется изолированная гематурия.

Сочетание СА с другими заболеваниями встречается очень редко. Главное, что необходимо учитывать – это возможность развития синдрома Гудпасчера после трансплантации почки у больных с синдромом Альпорта. Это связано с тем, что иммунная система этих больных распознает нормальную гломерулярную базальную мембрану как чужеродный антиген. У таких пациентов могут образовываться антитела к α -3- (антиген Гудпасчера) или α -5-цепям коллагена IV типа [28]. Напротив, сочетание БТБМ с разнообразными нефропатиями, чаще иммунного генеза, не является редкостью. По мнению E. Mandache и M. Gherghiceanu, проанализировавших результаты 487 биопсий, тонкие базальные мембраны очень часто являются предрасполагающим фактором к отложению иммунных комплексов, что ведет к развитию различных нефропатий [20]. Применяя ферментологические исследования в биоптатах почечной ткани при IgA-нефропатии, S.M. Jalalah et al. показали, что при этом заболевании усиливается ферментная деградация базальных мембран, по-видимому вызываемая пролиферирующими мезангиальными клетками, за счет чего БМ истончаются, что приводит к реальной возможности появления гематурии [19].

Гематурия может быть начальным клиническим

проявлением различных вариантов мезангиопролиферативного гломерулонефрита (МзПГН), не только связанного с IgA-нефропатией.

Под нашим наблюдением находится Илья Б., у которого с 6 лет отмечается изолированная гематурия. Матери пациента поставлен диагноз: мочекаменная болезнь. Гематурия была выявлена случайно, по месту жительства ставился диагноз: интерстициальный нефрит, проводилось лечение уросептиками и индометацином без эффекта. Гематурия сохранялась, несколько усиливаясь после респираторных инфекций. В возрасте 12 лет обращено внимание на пастозность век и голеней, появление белка в моче – 0,165 г/л. Поставлен диагноз: гломерулонефрит, проведено лечение преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут, хлорбутином, гепарином, курантилом. Пастозность и протеинурия исчезли, микрогематурия сохранялась. В возрасте 13 лет впервые обследован в нашей клинике. Самочувствие было удовлетворительным, имелось более 5 малых аномалий развития, пролапс митрального клапана. Кроме гематурии, у мальчика в моче белок – 0,099 г/л. Имело место снижение показателей аммионо- и ацидогенеза, тенденция к никтурии. Определено повышение фибриногена крови, повышенное количество циркулирующих иммунных комплексов. При аудиометрии нарушений слуха не обнаружено, как не выявлено и гематурии у ближайших членов семьи. При УЗИ – незначительно увеличены размеры почек, выявлены диффузные изменения почечной паренхимы. Диагностирован хронический тонзиллит, произведена тонзиллэктомия. Синдром гематурии сохранялся. Постепенно нарастало количество белка в моче, достигнув 544 мг/24 ч, отмечалась тенденция к повышению АД. В связи с прогрессированием болезни была проведена нефробиопсия с предположительным диагнозом: БТБМ, гломерулонефрит. При светооптическом исследовании биоптата выявлен мезангиопролиферативный ГН с очаговым гранулярным свечением СЗ на БМ. При ЭМ – более 50% БМ сформировано неправильно: их истончение от 50 до 150 нм (рис. 7), очаги складчатости БМ, трехслойность не прослеживается. Имеет место умеренное накопление мембраноподобного вещества со сдавливанием отдельных капилляров. Имеются значительные участки распластывания слившихся отростков подоцитов на БМ. Подоциты и эндотелиоциты отечны, вакуолизированы. В просветах капилляров значительное количество эритроцитов, в большинстве клеток имеются вирусоподобные тельца. Окончательный диагноз: МзПГН при наличии врожденных тонких базальных мембран.

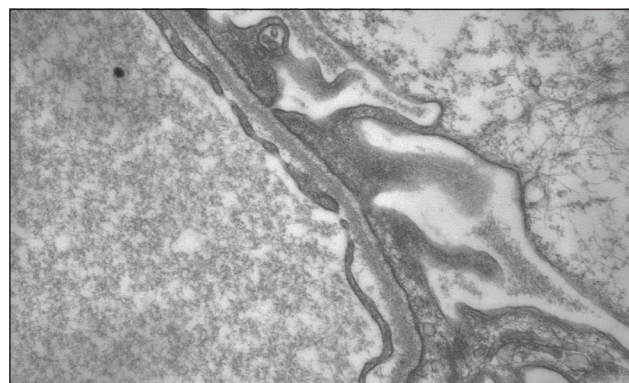


Рис. 7. Электронная микроскопия нефробиоптата у больного И. 17 лет с диагнозом: мезангиопролиферативный гломерулонефрит при наличии болезни тонких базальных мембран – базальная мембрана капилляра с толщиной в различных участках 50–100 нм ($\times 20\,000$, препарат Е.П. Голицыной)

Таким образом, у мальчика с внешними признаками дизэмбриогенеза отмечалась случайно выявленная и персистирующая изолированная гематурия. Повторные обострения тонзиллита и, возможно, присоединение вирусной инфекции привели к развитию мезангиопролиферативного гломерулонефрита, который проявлялся периодическим появлением протеинурии, нарастанием АД, изменениями паренхимы почек, определяемыми при УЗИ. Способствующим фактором к развитию ГН, очевидно, было врожденное наличие тонких базальных мембран клубочковых капилляров. Мальчику назначен энап в дозе 5 мг/сут. Через 6 месяцев при контрольном исследовании протеинурия не определялась, АД было в пределах нормы. Гематурия сохранялась.

При обсуждении вопроса о лечении больных с наследственными нефропатиями, проявляющимися гематурией, обязательно следует уделять внимание другим клиническим проявлениям болезни. В тех случаях, когда заболевание не прогрессирует и имеет доброкачественное течение, основным является наблюдение за состоянием пациента, мониторинг функции почек. При нормальной почечной функции использование терапевтических воздействий обычно показано только для лечения интеркуррентных болезней. Ориентируясь на снижение общего жизненного тонуса и нарушения клеточной биоэнергетики при поликистозной болезни почек, детям проведено лечение энерготропным препаратом янтакит [3]. Однако предупредить дальнейшее прогрессирование заболевания энерготропными препаратами вряд ли возможно.

В последние годы с целью ренопротекции детям с СА начали назначать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). В литературе сведения о данном виде лечения немногочисленны. L. Adler et al. применили эналаприл 11 детям с СА в ранней стадии заболевания, при наличии изолированной гематурии, и не получили положительного эффекта [7]. Положительное влияние эналаприла отметили W. Proesman et al., применив препарат у 7 детей с уже имевшейся протеинурией [23]. В течение 18 месяцев отмечено уменьшение протеинурии на 23% по сравнению с начальным уровнем, но при этом отмечалась тенденция к некоторому снижению скорости клубочковой фильтрации. Наш опыт касается 6 мальчиков в возрасте от 9 до 15 лет, которым проводилось лечение иАПФ, в группу сравнения вошли 6 детей того же возраста и пола, отказавшихся от лечения. Контроль состояния больных осуществлен через 23,5 и 25,5 месяцев соответственно. За это время нарастание протеинурии происходило у детей обеих групп, однако в отсутствие лечения на 1/3 больше, чем при использовании капотена. Нарастание креатинина в сыворотке крови у детей, получавших иАПФ, было в пределах нормальных значений, а у детей, которые не получали капотена, уровень креатинина повысился на 50% от исходного, параллельно с падением уровня клубочковой фильтрации. При этом у одного из больных развилась ХПН, требующая заместительной терапии. Эти, пока предварительные данные, настраивают на оптимистичный лад в плане дальнейшего изучения ренопротективной активности иАПФ при СА. Имеющиеся литературные данные говорят о возможности использования иАПФ при наличии БТБМ в случаях наслоения ГН [8].

Заключение

Синдром изолированной гематурии в настоящее время связывается с наличием наследственной патологии: БТБМ и СА. Другие наследственные заболевания, при которых может выявляться гематурия, относительно редки, диагностика их базируется на сочетании гематурии с другими почечными или экстрапочечными проявлениями болезней. ЭМ-исследования почечных биоптатов свидетельствуют о возможности прохождения через тонкую базальную мембрану клубочковых капилляров деформированных эритроцитов, которые как бы «ввинчиваются» в поры этих тонких БМ. Проблемой остается своевременное проведение дифференциального диагноза между БТБМ и СА, так как оба заболевания связаны с мутацией гена IV фракции коллагена. Дифференцировать эти два заболевания необходимо, так как БТБМ, как правило, протекает благоприятно и не имеет склонности к прогрессированию, что свойственно СА. Вместе с тем БТБМ нередко является фактором, предрасполагающим к развитию гломерулонефрита, особенно IgA-нефропатии, в этих случаях тактика лечения базируется на проявлениях гломерулонефрита. Данные литературы и собственные наблюдения говорят о том, что при СА и наслоении ГН на БТБМ целесообразно использовать ренопротективное влияние ингибиторов АПФ.

Литература

- Игнатова М.С., Клембовский А.И. Проблема почечных дисплазий с позиции клинициста и морфолога. Тер. арх. 1978; 6: 11–18.
- Игнатова М.С., Цаликова Ф.Д. Наследственный нефрит (синдром Альпорта). В кн.: Нефрология: Руководство для врачей под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000: 340–345.
- Кирилина С.А. Характеристика нарушений клеточной биоэнергетики и возможности их коррекции янтакитом при поликистозной болезни почек и болезни де-Тони–Дебре–Фанкони. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук М., 2005: 28.
- Клембовский А.И. Клиническая морфология гломерулярной патологии у детей: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук М., 1979: 25.
- Приходина Л.С. Клинико-диагностическое значение исследования спектра белков мочи у детей с заболеваниями почек, протекающими с синдромом гематурии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук М., 2001: 26.
- Abrahamson D.R. Recent studies on the structure and pathology of basement membranes. J Pathol 1986; 149 (4): 257–278.
- Adler L., Matbew R., Fitterweil S. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor therapy Alport syndrome: effect on urinary albumin, TGF-excretion. BMC Nephrol 2002; 3: 2–9.
- Assadi F.K. Value of urinary excretion of microalbumin in predicting lesions in children with isolated microscopic hematuria. Pediatr Nephrol 2005; 20 (8): 1131–1135.
- Birch D.F., Fairley K.F. Hematuria: glomerular or nonglomerular? Lancet 1979; 2: 845–846.
- Carasi C., Van't Hoff W., Rees L. et al. Childhood thin GBM-disease: review of 22 children with family studies and long-term follow-up. Pediatr Nephrol 2005; 20 (8): 1098–1105.
- Collar J.E., Ladva S., Cairns T.D. et al. Red cell traverse through thin glomerular basement membranes. Kidney Int 2001; 59 (6): 2069–2072.
- Cosgrove D., Rodgers K.D., Meehan D. et al. Integrin alpha beta 1 and transforming growth factor – beta-1 play distinct roles in Alport syndrome glomerular pathogenesis and serve as dual targets for metabolic therapy. Am J Pathol 2000; 157: 1649–1659.
- Dodge W.F., West E.F., Smith E.H. et al. Proteinuria and hematuria in schoolchildren: epidemiology and early natural history. J Pediatr 1976; 88: 327–347.
- Frasca G., Onetti-Muda A., Mari F. et al. Thin glomerular basement membrane disease: clinical significance of morphological diagnosis – a collaborative study of the Italian Renal Immunopathology Group. Nephrol Dial Transplant 2005; 20 (3): 545–551.

15. *Gandhi S, Kalantar-Zadch K, Don BR.* Thin-glomerular-basement-membrane nephropathy: is it benign cause of isolated hematuria? *South Med J* 2002; 95 (7): 768–771.
16. *Jais J, Knebelmann B, Giatras I.* et al. X-linked Alport syndrome: Natural History and Genotype-Phenotype Correlation in Girls and Women Belonging to 195 Families: A «European Community Alport Syndrome Concerted Action» Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2603–2610.
17. *Jais J, Knebelmann B, Giatras I.* et al. X-linked Alport syndrome: Natural history in 195 families and genotype-phenotype correlation in males. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 649–657.
18. *Jai-Trung L, Hiroyoshi W, Hiroshi M.* et al. Mechanism hematuria in glomerular disease. *Nephron* 1983; 35: 68–72.
19. *Jalalab SM, Alzabrani IH, Furness PN.* Glomerular changes in microscopic haematuria, studied by quantitative immunoelectron microscopy and *in situ* zymography. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (9): 1586–1593.
20. *Mandache E, Gherghiceanu M.* Ultrastructural defects of the glomerular basement membranes associated with primary glomerular nephropathies. *Ultrastructural Pathol* 2004; 28 (2): 103–108.
21. *Meglic A, Kuzman D, Jasbec J.* et al. Erythrocyte deformability and microhematuria in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 127–132.
22. *Plaisier E, Alamowitch S, Gribouval O.* et al. Autosomal-dominant familial hematuria with retinal arteriolar tortuosity and contractures: a novel syndrome. *Kidney Int* 2005; 67 (6): 2354–2360.
23. *Proesman W, Knockert H, Trouet D.* Enalapril in paediatric patients with Alport Syndrome: 2 years experience. *Eur J Pediatr* 2000; 159 (6): 430–433.
24. *Rana K, Wang YY, Buzza M.* et al. The genetics of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol* 2005; 25 (3): 163–170.
25. *Rayat J, Joshi K, Sakbuja V.* et al. Glomerular basement membrane thickness in normal adults and its application to the diagnosis of thin basement membrane disease: an Indian study. *Indian J Pathol Microbiol* 2005; 48 (4): 453–458.
26. *Ritchie CD, Bevan EA, Cjllier SJ.* Importance of occult hematuria found at screening. *BMJ* 1986; 292: 681–683.
27. *Rizzoni G, Braggion F, Zacchello G.* Evaluation of glomerular and non-glomerular hematuria by phase-contrast microscopy. *J Pediatr* 1983; 103: 370–374.
28. *Saus J, Wieslander J, Langeveld J.* Identification of the Good-pasture antigen as the alpha 3 (IV) chain of collagen IV. *J Biol Chem* 1988; 263: 13 374–13 380.
29. *Sayers R, Kalluri R, Rodgers KD.* et al. Role of the transforming growth factor-beta 1 in Alport renal disease progression. *Kidney Int* 1999; 56: 1662–1672.
30. *Stapleton FB.* Morphology of urinary red blood cells: A simple Guide in localizing the site of haematuria. *Pediatric Clinics of North America* 1987; 34 (3): 561–569.
31. *Steel D, Michaels P.* A 42-Year-Old Woman with Long-Standing Hematuria. *New England J of Medicine* 2004; 351: 2851–2859.
32. *Tazon Vega B, Badenas C, Ars E.* et al. Autosomal recessive Alport's syndrome and benign familial hematuria are collagen type IV disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (5): 952–959.
33. *Vebaskari VM, Rapola J, Koskimies O.* et al. Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinico-pathological evaluation. *J Pediatr* 1979; 95: 676–684.
34. *Veltischev Y, Ignatova M, Ananenko A.* et al. Hereditary nephritis and hypoplastic dysplastic nephropathy: hydroxylysin glycoside excretion and glomerular basement membranes. *Int J Pediatric Nephrology* 1983; 4 (3): 149–154.
35. *Wang YY, Savage J.* The epidemiology of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol* 2005; 25 (3): 136–139.