

PEDIATRICKÉ POSTUPY V PRAXI

Edémy u detí pri nefrotickom syndróme a hepatálnom ochorení: od patofyziológie k liečbe

Edema in children with nephrotic syndrome and liver disease: from pathophysiology to treatment

Ľubica Ingerová, Pavlína Berceliová, Ľudmila Podracká

Detská klinika LF UK a NÚDCH,
Bratislava

SÚHRN

Ingerová Ľ, Berceliová P, Podracká Ľ. Edémy u detí pri nefrotickom syndróme a hepatálnom ochorení: od patofyziológie k liečbe

Edém je častým klinickým prejavom v pediatrii, jeho prítomnosť však sama o sebe nevypovedá o intravaskulárnom objeme pacienta ani o optimálnej liečbe. Nefrotický syndróm a ascites pri hepatálnom ochorení predstavujú dva modelové stavy, pri ktorých dochádza k retencii sodíka a vody, hypoalbuminémii a aktivácii neurohumorálnych systémov. Napriek podobnému klinickému fenotypu sa významne líšia mechanizmom vzniku edémov, charakterom hypoalbuminémie, poruchou hemostázy aj voľbou diuretickej liečby. Pri nefrotickom syndróme vzniká hypoalbuminémia predovšetkým v dôsledku močových strát albumínu a edémy môžu byť výsledkom underfill aj overfill mechanizmu. Významnú úlohu zohráva aktivácia epitelového sodíkového kanála v zbernom kanáliku. Pri hepatálnom ochorení vzniká hypoalbuminémia najmä v dôsledku zníženej syntetickej funkcie pečene a ascites je dôsledkom portálnej hypertenzie, splanchnickej vazodilatácie a sekundárnej aktivácie renín-angiotenzín-aldosterón systému (RAAS). Kým nefrotický syndróm je spojený s hyperkoagulačným stavom, pri hepatálnom zlyhaní ide o koncept rebalansovanej hemostázy. Cieľom článku je porovnať patofyziológiu a manažment týchto dvoch stavov a zdôrazniť potrebu individualizovanej liečby založenej na hodnotení efektívneho cirkulujúceho objemu.

Kľúčové slová: edém, nefrotický syndróm, ascites, hypoalbuminémia, deti, diuretiká, albumín, hemostáza

SUMMARY

Ingerová Ľ, Berceliová P, Podracká Ľ. Edema in children with nephrotic syndrome and liver disease: from pathophysiology to treatment

Edema is a common clinical sign in pediatric practice; however, its presence alone does not accurately reflect the patient's intravascular volume status or guide optimal therapeutic management. Nephrotic syndrome and ascites associated with liver disease represent two typical conditions characterized by sodium and water retention, hypoalbuminemia and activation of neurohumoral pathways. Despite their similar clinical phenotype, they differ substantially in pathophysiological mechanisms of edema formation, the nature of hypoalbuminemia, alterations in hemostasis, and in the choice of diuretic therapy. In nephrotic syndrome, hypoalbuminemia primarily results from urinary albumin losses and edema formation may be driven by either the underfill or overfill mechanism. Activation of the epithelial sodium channel in the collecting duct plays a central role in sodium retention. In contrast, hypoalbuminemia associated with liver disease is predominantly caused by impaired hepatic synthetic function, while ascites develops as a consequence of portal hypertension, splanchnic vasodilation, and secondary activation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). While nephrotic syndrome is associated with a hypercoagulable state, liver failure is characterized by the concept of rebalanced hemostasis. The aim of this review is to compare the pathophysiology and management of these two conditions and to emphasize the importance of individualized treatment strategies based on assessment of the effective circulating volume.

Key words: edema, nephrotic syndrome, ascites, hypoalbuminemia, children, diuretics, albumin, hemostasis

Korešpondujúca autorka:

prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.
Detská klinika LFUK a NUDCH Bratislava
Limbova 1
833 40 Bratislava
ludmila.podracka@fmed.uniba.sk

ÚVOD

Edém nie je diagnóza, ale klinický fenotyp. Rovnaký klinický obraz generalizovaných opuchov môže byť výsledkom zásadne odlišných patofyziologických mechanizmov a vyžadovať rozdielny terapeutický prístup. U detí môže byť edém lokalizovaný, napríklad periorbitálne, pretibiálne alebo v oblasti genitálu, alebo generalizovaný, až vo forme anasarcky. Ascites predstavuje špecifickú formu akumulácie tekutiny v peritoneálnej dutine. V klinickej praxi býva edém často vnímaný ako jednotný fenomén, ktorý automaticky vedie k úvahe o diuretickej liečbe. Takýto prístup je zjednodušujúci a môže byť rizikový, pretože rozsah opuchov nemusí korelovať s intravaskulárnym objemom, perfúziou orgánov ani s bezpečnosťou diuretickej liečby.

Vznik edémov je výsledkom poruchy rovnováhy medzi hydrostatickým a onkotickým tlakom, permeability kapilárnej steny, lymfatickej drenáže a renálnej retencie sodíka a vody. Klinicky mimoriadne dôležitý je koncept efektívneho cirkulujúceho objemu. Pacient s výraznými edémami môže byť intravaskulárne dehydratovaný, normovolemický alebo hypervolemický. Práve správne posúdenie efektívneho cirkulujúceho objemu rozhoduje o tom, či bude vhodné podať diuretikum, albumín, obmedziť tekutiny alebo naopak postupovať veľmi opatrne.^(1,2)

Nefrotický syndróm a ascites pri hepatálnom ochorení sú v pediatrii vhodnými modelmi na pochopenie rozdielov medzi navonok podobnými, ale patofyziologicky odlišnými edematóznymi stavmi. Oba sú sprevádzané hypoalbuminémiou, retenciou sodíka a vody a aktiváciou neurohumorálnych systémov. Podstata hypoalbuminémie je však rozdielna: pri nefrotickom syndróme vzniká stratami albumínu močom, zatiaľ čo pri hepatálnom zlyhaní je dôsledkom poruchy syntézy albumínu v pečeni. Rozdielna je aj hemostáza: nefrotický syndróm predstavuje typický hyperkoagulačný stav, zatiaľ čo pri hepatálnom zlyhaní je hemostáza komplexne rebalansovaná a nemožno ju hodnotiť iba podľa INR.^(3–6)

VŠEOBECNÉ MECHANIZMY VZNIKU EDÉMOV

Na vzniku edémov sa podieľa niekoľko základných mechanizmov. Pokles plazmatického onkotického tlaku, najčastejšie v dôsledku hypoalbuminémie, podporuje presun vody z intravaskulárneho do intersticiálneho priestoru. Zvýšenie kapilárneho hydrostatického tlaku sa uplatňuje pri venózne kongescii, srdcovom zlyhaní alebo portálnej hypertenzii. Zvýšená permeabilita kapilár je typická pre zápal, sepsu, anafylaxiu alebo syndróm kapilárneho úniku a porucha lymfatickej drenáže vedie k hromadeniu tekutiny pri lymfatickej obštrukcii alebo vrodených lymfatických poruchách.

Bez ohľadu na iniciálny mechanizmus má pri pretrvávajúcom edéme zásadný význam retencia sodíka a vody. Tá je sprostredkovaná najmä aktiváciou RAAS, sympatikového nervového systému a antidiuretického hormónu (ADH). Organizmus reaguje na pokles efektívneho arteriálneho objemu ako na hypovolémiu, a to aj vtedy, keď je celkové množstvo extracelulárnej tekutiny zvýšené. Tento paradox je kľúčový pri nefrotickom syndróme aj pri ascite.^(1,2,7)

NEFROTICKÝ SYNDRÓM: PATOFYZIOLÓGIA A LIEČBA EDÉMOV

Nefrotický syndróm je definovaný proteinúriou nefrotického rozsahu, hypoalbuminémiou a edémami. U detí sa najčastejšie manifestuje periorbitálnymi opuchmi, neskôr edémami dolných končatín, genitálu, ascitom alebo pleurálnym výpotkom. Vznik edémov je komplexný a nemožno ho vysvetliť iba poklesom sérového albumínu.

Klasická **underfill hypotéza** predpokladá, že masívna proteinúria vedie k poklesu plazmatického albumínu, a tým k zníženiu onkotického tlaku. Tekutina sa presúva do interstícia, intravaskulárny objem klesá a následne sa aktivuje RAAS, sympatikový nervový systém a ADH. Výsledkom je sekundárna retencia sodíka a vody. Tento mechanizmus je typický najmä pre deti s výraznou hypoalbuminémiou, hypotenziou, tachykardiou, chladnými akrami, oligúriou, bolesťami brucha a predĺženým kapilárnym návratom.^(3,8)

Overfill hypotéza vychádza z pozorovania, že časť pacientov s nefrotickým syndrómom nemá známky intravaskulárnej hypovolémie, ale naopak normálny alebo zvýšený krvný tlak, zachovanú periférnu perfúziu a niekedy expanziu intravaskulárneho objemu. Pri tomto mechanizme je primárnym dejom retencia sodíka v obličkách. Kľúčovým segmentom je zberný kanálik, predovšetkým epiteliálny sodíkový kanál ENaC. Pri nefrotickej proteinúrii sa do tubulárneho lúmenu dostáva plazminogén, ktorý je konvertovaný na plazmín. Plazmín následne proteolyticky aktivuje ENaC a podporuje aldosterón-nezávislú retenciu sodíka.⁽⁹⁾ Tento mechanizmus poskytuje patofyziologické vysvetlenie pre použitie amiloridu u vybraných pacientov.

V praxi nejde o dve striktne oddelené kategórie. Mnohí pacienti majú kombináciu oboch mechanizmov a ich objemový status sa môže meniť v čase, najmä pri progresii edémov, zmenách príjmu soli, liečbe diuretikami alebo pri infekcii. Preto je potrebné hodnotiť klinický stav opakovane a liečbu individualizovať. Sérový albumín, krvný tlak, srdcová frekvencia, diuréza, kapilárny návrat, teplota akcie a laboratórne parametre vrátane urey, kreatinínu, sodíka a frakčnej exkrécie sodíka sú užitočné, ale žiadny z nich samostatne nestačí na úplné posúdenie intravaskulárneho objemu.

Hyponatriémia sa môže vyskytnúť aj pri nefrotickom syndróme, hoci zvyčajne nie je takým dominantným patofyziologickým znakom ako pri pokročilom hepatálnom ascite. Najčastejšie má dilučný charakter pri zníženom efektívnom cirkulujúcom objeme a neosmotickej sekrécii ADH, najmä u pacientov s underfill mechanizmom. K jej rozvoju môže prispieť aj nadmerný príjem hypotonických tekutín, oligúria alebo intenzívna diuretická liečba, predovšetkým kombinácia slučkového a tiazidového diuretika. Prítomnosť hyponatriémie má preto viesť k opätovnému zhodnoteniu objemového statusu, príjmu tekutín, diuretickej liečby a renálnych funkcií.^(10,11)

Najdôležitejším terapeutickým cieľom pri nefrotickom syndróme je dosiahnutie remisie základného ochorenia. Manažment má byť individuálny a má zohľadniť rozsah

edémov, objemový status, diurézu, krvný tlak, renálne funkcie a riziko komplikácií. Moderné odporúčania zdôrazňujú potrebu monitorovania a opatrnosti pri používaní diuretik u detí s možnou intravaskulárnou hypovolémiou.^(10,12)

Základným režimovým opatrením je obmedzenie príjmu sodíka. Príliš vysoký príjem soli znižuje účinnosť diuretickej liečby a podporuje retenciu vody. Obmedzenie tekutín sa má indikovať individuálne, najmä pri oligúrii, hyponatriémii alebo závažných edémoch; rutinné výrazné obmedzenie tekutín u hypovolemického dieťaťa môže byť škodlivé. Zásadný je denný monitoring hmotnosti, bilancie tekutín, diurézy, krvného tlaku, sérového sodíka a renálnych funkcií.^(10,11)

Furosemid je najčastejšie používaným diuretikom pri nefrotickom syndróme. Pôsobí v ascendentnom ramienku Henleho slučky inhibíciou Na-K-2Cl kotransportéra. Jeho účinnosť však môže byť pri nefrotickom syndróme znížená, pretože je silne viazaný na albumín a do tubulárneho lúmenu sa dostáva sekréciou v proximálnom tubule. Pri hypoalbuminémii je distribúcia a transport lieku zmenený a navyše sa môže v tubulárnom lúmene viazať na filtrovaný albumín, čím sa znižuje jeho dostupnosť pre cieľový transportér.⁽¹³⁾ Slabá diuretická odpoveď môže byť dôsledkom vysokého príjmu soli, zhoršenej renálnej funkcie, črevného edému so zníženou absorpciou perorálneho lieku alebo adaptácie distálnych tubulov.

Pri nedostatočnej odpovedi možno použiť intravenózne podanie furosemidu, zvýšiť frekvenciu dávkovania alebo kombinovať slučkové diuretikum s tiazidovým diuretikom. Sekvenčná blokáda nefrónu zvyšuje natriurézu, ale zvyšuje aj riziko hypovolémie, hypokaliémie, hyponatriémie a akútneho poškodenia obličiek. Preto vyžaduje dôsledné monitorovanie elektrolytov a renálnych funkcií. Amilorid môže byť užitočný najmä tam, kde dominuje ENaC-mediovaná retencia sodíka, ale jeho použitie vyžaduje sledovanie draslíka, najmä pri zníženej glomerulovej filtrácii.⁽⁹⁾

Intravenózný albumín má miesto u detí so závažnou hypoalbuminémiou, klinickými prejavmi intravaskulárnej hypovolémie, oligúriou, refraktérnymi edémami alebo pre riziko akútneho poškodenia obličiek. Albumín zvýši intravaskulárny onkotický tlak, mobilizuje tekutinu z interstícia a zlepši renálnu perfúziu. Následné podanie furosemidu podporí vylúčenie mobilizovanej tekutiny. Efekt albumínu je však dočasný, pretože pri pretrvávajúcej proteinúrii dochádza k ďalším stratám albumínu močom. Albumín sa musí podávať pomaly, za monitorovania krvného tlaku, pulzu, dychovej frekvencie, saturácie, diurézy a príznakov pľúcneho edému.^(12,13)

Osobitnú pozornosť si zasluhuje trombotické riziko. Nefrotický syndróm je hyperkoagulačný stav. Na jeho vzniku sa podieľajú močové straty antitrombínu III, proteínu S a ďalších antikoagulačných proteínov, zvýšená hepatálna syntéza fibrinogénu a niektorých prokoagulačných faktorov, zvýšená agregabilita trombocytov, hemokoncentrácia a imobilita.⁽¹⁴⁾ Riziko zvyšujú závažná hypoalbuminémia, infekcia, dehydratácia, centrálna venózne katétre a niektoré histologické typy glomerulopatií. Klinicky treba myslieť na renálnu venóznou trombózu, hlbokú venóznou trombózu, pľúcnu embóliu a trombózy v neobvyklých lokalizáciách.⁽¹⁰⁾

KLINICKÝ PRÍKLAD: DIEŤA S NEFROTICKÝM SYNDRÓMOM A GENERALIZOVANÝMI EDÉMAMI

Štvorročné dievča bolo preložené pre novodiagnostikovaný nefrotický syndróm s anamnézou jeden mesiac trvajúcich progresívnych opuchov tváre a končatín a nárastom hmotnosti o 8 kg. Pri prijatí bol prítomný generalizovaný edém, arteriálna hypertenzia nad 99. percentilom pre vek a výšku, výrazná hypoalbuminémia, hypoproteinémia, hypercholesterolémia a proteinúria nefrotického rozsahu. Diuréza bola zachovaná, renálne funkcie aj ionogram boli v norme. Ultrasonograficky bol prítomný ascites bez fluidotoraxu.

Klinický obraz s hypertenziou, zachovanou diurézou, normálnymi renálnymi parametrami a nízkym indexom odpadu kália v moči svedčil skôr pre primárnu retenciu sodíka v obličkách, teda overfill mechanizmus. Popri imunosupresívnej liečbe prednizónom bola zvolená diuretická stratégia zameraná na blokádu epitelového sodíkového kanála ENaC amiloridom v kombinovanom preparáte. Liečba mala veľmi dobrý efekt: diuréza ostala zachovaná, opuchy ustúpili, hmotnosť poklesla a krvný tlak sa stabilizoval.

Edukačný komentár: *Dieťa s nefrotickým syndrómom a masívnymi edémami nemusí byť vždy intravaskulárne hypovolemické. Hypertenzia, zachovaná diuréza a normálna renálna funkcia podporujú overfill mechanizmus, pri ktorom dominuje primárna retencia sodíka v obličkách. V takomto prípade je racionálna diuretická liečba zameraná na natriurézu a pri podozrení na ENaC-mediovanú retenciu sodíka môže byť prínosný amilorid.*

ASCITES PRI HEPATÁLNOM OCHORENÍ: PATOFYZIOLÓGIA A LIEČBA

Ascites pri hepatálnom ochorení je najčastejšie dôsledkom portálnej hypertenzie. U detí sa môže vyskytovať pri chronických cholestatických ochoreniach, biliárnej atézii, metabolických chorobách pečene, autoimunitnom hepatálnom ochorení, vaskulárnych ochoreniach pečene alebo pri akútnom zlyhaní pečene. Na rozdiel od nefrotického syndrómu, kde je hypoalbuminémia dôsledkom strát močom, pri hepatálnom zlyhaní vzniká najmä pre poruchu syntézy albumínu v hepatocytoch.

Moderné chápanie ascitu je založené na koncepte efektívneho arteriálneho underfillingu. Portálna hypertenzia vedie k splanchnickej vazodilatácii, ku ktorej prispieva zvýšená tvorba vazodilatačných mediátorov, najmä oxidu dusnatého. Hoci je celkový extracelulárny objem zvýšený, efektívny arteriálny objem klesá. Organizmus túto situáciu vníma ako hypovolémiu a aktivuje RAAS, sympatikus a ADH. Výsledkom je retencia sodíka a vody v obličkách, expanzia extracelulárneho objemu a akumulácia tekutiny v peritoneálnej dutine.^(7,15)

Sekundárny hyperaldosteronizmus je pri ascite kľúčový, preto je spironolaktón logickým liekom prvej voľby. Hypoalbuminémia znižuje onkotický tlak a podporuje udržiavanie ascitu, ale samotná hypoalbuminémia zvyčajne nevyšvetľuje celý obraz. Rozhodujúce sú portálna hypertenzia,

splanchnická vazodilatácia, neurohumorálna aktivácia a zmenená renálna exkrécia sodíka.

Ascites môže byť sprevádzaný hyponatriémiou, ktorá má pri pokročilom hepatálnom ochorení najčastejšie charakter hypervolemickéj hyponatriémie. Je dôsledkom zvýšeného celkového množstva telesnej vody pri súčasnom poklese efektívneho arteriálneho objemu. Portálna hypertenzia a splanchnická vazodilatácia vedú k neosmotickéj sekrécii ADH, retencii voľnej vody a relatívnemu zníženiu koncentrácie sodíka v sére. Prítomnosť hyponatriémie preto signalizuje pokročilejšiu cirkulačnú dysfunkciu, vyššie riziko akútneho poškodenia obličiek a hepatorenálneho syndrómu.^(7,16)

Hepatorenálny syndróm je funkčné zlyhanie obličiek pri pokročilom hepatálnom ochorení, podmienené závažnou systémovou vazodilataciou a renálnou vazokonstrikciou. Ide o závažnú komplikáciu s vysokou mortalitou, ktorá vyžaduje špecializovanú liečbu a často úvahu o transplantácii pečene.⁽⁷⁾

Liečba ascitu musí byť zameraná na kontrolu retencie sodíka, prevenciu komplikácií a liečbu základného hepatálneho ochorenia. Základom je obmedzenie príjmu sodíka, avšak príliš prísna reštrikcia môže byť u detí problematická, najmä pre riziko malnutrície. Preto je potrebné zachovať adekvátny energetický a proteínový príjem. Tekutinová reštrikcia nie je rutinným opatrením u každého pacienta s ascitom; zvažuje sa najmä pri významnej hypervolemickej hyponatriémii a musí byť sprevádzaná dôsledným monitorovaním sodíka, renálnych funkcií a klinického stavu.^(7,16)

Spironolaktón je základným diuretikom pri ascite, pretože antagonizuje aldosterón v distálnom nefróne. Jeho nástup účinku je pomalší než pri furosemide, ale zasahuje dominantný patofyziologický mechanizmus ascitu. Pri nedostatočnej odpovedi sa pridáva furosemid. Kombinácia spironolaktónu a furosemidu umožňuje účinnejšiu natriurézu a zároveň pomáha vyrovnať zmeny koncentrácie draslíka. Príliš agresívna diuretická liečba však môže viesť k hypovolémii, hyponatriémii, hypokaliémii alebo hyperkaliémii, metabolickým poruchám a akútnemu poškodeniu obličiek.

Rýchle odstránenie ascitu bez rešpektovania efektívneho cirkulujúceho objemu môže zhoršiť renálnu perfúziu a precipitovať hepatorenálny syndróm.⁽⁷⁾

Pri napätom alebo refraktérnom ascite môže byť potrebná terapeutická paracentéza. Po veľkoobjemovej paracentéze sa odporúča podanie albumínu, pretože znižuje riziko postparacentézovej cirkulačnej dysfunkcie. U detí je potrebné postupovať individuálne, s ohľadom na hmotnosť, hemodynamiku, renálne funkcie a celkový stav pacienta. Refraktérny ascites, opakované hospitalizácie, progresívna hypervolemická hyponatriémia, renálna dysfunkcia alebo známky hepatálnej dekompenzácie sú dôvodom na konzultáciu transplantáčného centra.^(7,15,16)

KLINICKÝ PRÍKLAD: DOJČA S BILIÁRNOU ATRÉZIOU A ASCITOM

Dvojmesačné dojča bolo prijaté pre cholestatický ikterus a acholické stolice. Laboratórne bola prítomná konjugovaná hyperbilirubinémia, cholestatická hepatopatia a postupne sa rozvíjajúca hypoalbuminémia. Laparoskopická biopsia pečene s peroperačnou cholangiografiou potvrdila vrodennú atréziu žlčových ciest. V priebehu ochorenia sa rozvinul ascites, verifikovaný ultrasonograficky a sprevádzaný zväčšovaním obvodu brucha. Do liečby bol iniciálne pridaný spironolaktón v dávke 1 mg/kg/deň. Pri progresii ascitu bola dávka spironolaktónu navýšená a následne bol pridaný furosemid. Pre prehlbujúcu sa hypoalbuminériu bol podaný albumín v dávke 1 g/kg. Po kombinovanej liečbe spironolaktónom, furosemidom a albumínom došlo k stabilizácii ascitu. Vzhľadom na progresívne hepatálne ochorenie bolo dieťa preložené do špecializovaného centra za účelom transplantácie pečene.

Edukačný komentár: Kazuistika demonštruje, že ascites pri biliárnej atrézii nie je iba dôsledkom hypoalbuminémie, ale najmä prejavom portálnej hypertenzie, splanchnickej vazodilatácie, poklesu efektívneho arteriálneho objemu

Tab. 1: Porovnanie patofyziológie edémov pri nefrotickom syndróme a ascite

Parameter	Nefrotický syndróm	Ascites pri hepatálnom ochorení
Základný klinický prejav	Generalizované edémy, periorbitálne opuchy, ascites, pleurálny výpotok	Ascites, periférne edémy, prípadne pleurálny výpotok
Primárna príčina hypoalbuminémie	Straty albumínu močom	Znížená syntéza albumínu v pečeni
Hlavný mechanizmus	Proteinúria, porucha glomerulárnej bariéry, ENaC-mediovaná retencia sodíka	Portálna hypertenzia, splanchnická vazodilatácia, sekundárny hyperaldosteronizmus
Efektívny cirkulujúci objem	Variabilný: znížený, normálny alebo zvýšený	Znížený efektívny arteriálny objem
Dominantné diuretikum	Furosemid, u vybraných pacientov amilorid alebo tiazidová kombinácia	Spironolaktón, pri nedostatočnej odpovedi furosemide
Albumín	Pri hypovolémii, oligúrii alebo refraktérnych edémoch	Po veľkoobjemovej paracentéze alebo pri vybraných komplikáciách cirkulačnej dysfunkcie
Hemostáza	Hyperkoagulačný stav	Rebalansovaná hemostáza
Typické riziká	Trombóza, AKI, infekcie, hypovolémia, dilačná alebo iatrogénna hyponatriémia	Hypervolemická hyponatriémia, AKI, hepatorenálny syndróm, krvácanie aj trombóza podľa kontextu

AKI – akútne poškodenie obličiek

a sekundárneho hyperaldosteronizmu. Preto je patofyziologicky najlogickejším prvým diuretikom spironolaktón. Pri nedostatočnej odpovedi sa pridáva furosemid. Podanie albumínu má v tomto kontexte podporiť intravaskulárny objem pri významnej hypoalbuminémii alebo komplikáciách cirkulačnej dysfunkcie; progresia ascitu u dojčiat s biliárnou atreziou má viesť kčasnej konzultácii s transplantáčnym centrom.

HEMOSTÁZA: ZÁSADNÝ ROZDIEL MEDZI NEFROTICKÝM SYNDRÓMOM A HEPATÁLNYM ZLYHANÍM

Poruchy hemostázy predstavujú jednu z najdôležitejších oblastí, v ktorej sa nefrotický syndróm a hepatálne zlyhanie zásadne odlišujú. Pri nefrotickom syndróme prevažuje hyperkoagulačný stav. Kombinácia strát prirodzených antikoagulantov močom, zvýšenej syntézy fibrinogénu, hemokoncentrácie, zápalu, imobility a prípadne centrálneho venózneho katétra vytvára významné riziko venózných tromboembolických komplikácií.⁽¹⁰⁾

Pri hepatálnom zlyhaní je situácia odlišná. Pečeň syntetizuje väčšinu prokoagulačných aj antikoagulačných faktorov. Pri jej zlyhaní klesajú nielen koagulačné faktory, ale aj prirodzené antikoagulanty. Súčasne dochádza k zmenám fibrinolyzy, trombocytov a von Willebrandovho faktora. Výsledkom nie je jednoduchý hypokoagulačný stav, ale tzv. rebalansovaná hemostáza. Tento nový rovnovážny stav je krehký a môže sa vychýliť smerom ku krvácaniu aj trombóze.^(4–6)

Z praktického hľadiska je zásadné, že predĺžený protrombínový čas alebo INR neodráža spoľahlivo skutočné riziko krvácania pri hepatálnom ochorení. INR bol vyvinutý na monitorovanie liečby warfarínom, nie na komplexné hodnotenie hemostázy pri zlyhaní pečene. Rutinné podávanie čerstvo zmrazenej plazmy alebo koagulačných faktorov len na základe laboratórne predĺženého INR sa neodporúča. Substitúcia má byť vyhradená pre pacientov s klinicky významným krvácaním alebo pre vybrané invazívne výkony s vysokým rizikom krvácania, pričom rozhodnutie má vychádzať z celkového klinického kontextu.^(4–6)

POROVNANIE OBOCH OPUCHOVÝCH STAVOV

Nasledujúce tabuľky sumarizujú hlavné rozdiely medzi nefrotickým syndrómom a ascitom pri hepatálnom ochorení z pohľadu patofyziológie, hodnotenia objemového statusu, voľby diuretickej liečby a hemostázy (tab. 1–4).

ZÁVER

Nefrotický syndróm a ascites pri hepatálnom ochorení predstavujú dva klinicky podobné, ale patofyziologicky odlišné edematózne stavy. Oba sú spojené s hypoalbuminémiou, retenciou sodíka a vody a aktiváciou neurohumorálnych systémov, avšak mechanizmus hypoalbuminémie, objemový status, dominantné diuretikum aj hemostatické riziká sa zásadne líšia.

Tab. 2: Underfill a overfill mechanizmus pri nefrotickom syndróme

Parameter	Underfill mechanizmus	Overfill mechanizmus
Základný dej	Pokles onkotického tlaku a presun tekutiny do interstícia	Primárna retencia sodíka v obličkách
Intravaskulárny objem	Znížený	Normálny alebo zvýšený
Krvný tlak a pulz	Nízky alebo normálny tlak, tachykardia častá	Normálny alebo zvýšený tlak, zvyčajne bez tachykardie
Periférna perfúzia	Chladné akra, predĺžený kapilárny návrat	Teplé akra, dobrý kapilárny návrat
Diuréza	Oligúria častá	Často zachovaná
Liečebná implikácia	Opatrná diuréza, zväžiť albumín + furosemid	Diuretická liečba, zväžiť ENaC mechanizmus

Tab. 3: Diuretická liečba edémov

Liečba	Nefrotický syndróm	Ascites pri hepatálnom ochorení
Reštrikcia sodíka	Základné opatrenie	Základné opatrenie, s ohľadom na výživu dieťaťa
Reštrikcia tekutín	Individuálne, najmä pri oligúrii alebo hyponatriémii	Najmä pri významnej hypervolemickej hyponatriémii
Prvá voľba diuretika	Furosemid	Spironolaktón
Kombinovaná liečba	Furosemid + tiazid alebo amilorid	Spironolaktón + furosemid
Hlavné riziko liečby	Hypovolémia, AKI, elektrolytové poruchy	AKI, hypervolemická hyponatriémia, hyper/hypokaliémia, HRS
Monitoring	Hmotnosť, diuréza, TK, kreatinín, Na/K	Hmotnosť, diuréza, tlak krvi, kreatinín, Na/K, klinika encefalopatie

AKI – akútne poškodenie obličiek, HRS – hepatorenálny syndróm

Tab. 4: Hemostáza pri nefrotickom syndróme a hepatálnom zlyhaní

Parameter	Nefrotický syndróm	Hepatálne zlyhanie
Celkový charakter	Hyperkoagulačný stav	Rebalansovaná hemostáza
Mechanizmus	Straty antitrombínu III a proteínu S močom, zvýšený fibrinogén, hemokoncentrácia	Znížená syntéza prokoagulačných aj antikoagulačných faktorov
INR	Zvyčajne nie je kľúčovým markerom	Predĺžený, ale slabo predikuje krvácanie
Hlavné riziko	Venózna trombóza, pľúcna embólia, renálna venózna trombóza	Krvácanie aj trombóza podľa klinického kontextu
Substitúcia faktorov	Nie rutinne	Nie rutinne len pre INR; pri krvácaní alebo vybraných výkonoch
Praktická zásada	Myslieť na trombózu	Neliečiť laboratórne nálezy, ale pacienta

Pri nefrotickom syndróme ide o straty albumínu močom, variabilnú kombináciu underfill a overfill mechanizmu a hyperkoagulačný stav. Pri hepatálnom ochorení je hypoalbuminémia dôsledkom zníženej syntézy, ascites vzniká najmä v dôsledku portálnej hypertenzie a splanchnickej vazodilácie a hemostáza je rebalansovaná.

Bezpečná liečba edémov u detí musí vychádzať z pochopenia patofyziológie a hodnotenia efektívneho cirkulujúceho

objemu. Cieľom nie je iba odstrániť opuchy, ale udržať perfúziu vitálnych orgánov, predísť akútne poškodeniu obličiek, trombóze, krvácaniu a ďalším komplikáciám.

Nefrotický syndróm a ascites pri hepatálnom ochorení sú príkladom toho, že podobný klinický fenotyp nemusí odrážať rovnakú hemodynamiku. Úspešná liečba edémov preto vyžaduje pochopenie základnej patofyziológie a individualizovaný prístup ku každému pacientovi. |

LITERATÚRA

- Schrier RW. Body fluid volume regulation in health and disease. *Kidney Int* 1990; 37: 1–12.
- Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Philadelphia: Elsevier 2021.
- Trachtman H. Mechanisms of edema formation in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 760–769.
- Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 147–156.
- Lisman T, Hernandez-Gea V, Magnusson M, et al. The concept of rebalanced hemostasis in patients with liver disease. *J Thromb Haemost* 2021; 19: 1116–1122.
- Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1064–1074.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406–460.
- Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al. *Pediatric Nephrology*. 7th ed. Berlin: Springer 2016.
- Svenningsen P, Bistrup C, Friis UG, et al. Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 299–310.
- Boyer O, Schaefer F, Haffner D, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2023; 38: 877–919.
- Zieg J. Pathophysiology of hyponatremia in children. *Front Pediatr* 2017; 5: 213.
- KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021; 100: S1–S276.
- Fliser D, Schröter M, Neubeck M, et al. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999; 55: 629–634.
- Kováčiková L, Chocholová M, Ondriska M, Podracká L. Hlboká venózna trombóza u dieťaťa s nefrotickým syndrómom – kazuistika. *Ces-slov Pediat* 2016; 71(2): 91–95.
- Shneider BL, Bosch J, de Franchis R, et al. Portal hypertension in children: expert pediatric opinion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 586–598.
- Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2021; 74: 1014–1048.