

Tjaša Šinkovec Savšek<sup>1</sup>, Anamarija Meglič<sup>2</sup>

## Nefrotski sindrom in tromboembolični zapleti pri otrocih\*

### *Nephrotic Syndrome and Thromboembolic Events in Children*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nefrotski sindrom, tromboembolični dogodki, otroci

**IZHODIŠČA.** Tromboembolični dogodek je relativno redek, a življenje ogrožajoč zaplet nefrotskega sindroma. Njegova pojavnost v pediatrični populaciji je glede na objavljeno literaturo precej raznolika in znaša 2,0–9,2 %. Dejavniki tveganja za razvoj tromboemboličnega dogodka pri otrocih so poleg nefrotskega sindroma tudi okužbe, starost manj kot eno leto ali več kot 12 let, membranski glomerulonefritis, uporaba centralnih venskih katetrov in drugo. Namen raziskave je bil ugotoviti pogostost tromboemboličnih dogodkov pri otrocih z nefrotskim sindromom, ki so se v zadnjih desetih letih zdravili na Pediatrični kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, in povezavo z dejavniki tveganja. **METODE.** V retrospektivno raziskavo smo vključili 73 otrok z nefrotskim sindromom, zdravljenih med decembrom 2009 in septembrom 2019. Za oceno povezanosti različnih spremenljivk s tromboemboličnimi dogodki smo izvedli Fisherjev test, pri povezanih spremenljivkah pa smo nato za oceno moči povezanosti izračunali še Cramérjev koeficient. Naše rezultate smo primerjali z rezultati primerljivih tujih objavljenih raziskav. **REZULTATI.** Tromboembolični dogodek smo zabeležili pri štirih (5,5 %) otrocih z nefrotskim sindromom, kar je primerljivo s pogostostjo v tujih raziskavah. Kot možne dejavnike tveganja za razvoj tromboemboličnega dogodka smo ugotovili na steroide neodziven nefrotski sindrom, uporabo centralnega venskega katetra in prisotnost kronične ledvične bolezni. Povezav z ostalimi dejavniki tveganja, ki jih navajajo tuje raziskave, nismo ugotovili. **RAZPRAVA.** Pogostost tromboemboličnih dogodkov pri otrocih z nefrotskim sindromom v naši raziskavi je primerljiva z rezultati, pridobljenimi v tujih raziskavah. Na steroide neodziven nefrotski sindrom kot vrsta nefrotskega sindroma, uporaba centralnih venskih katetrov in prisotnost kronične ledvične bolezni so pri bolnikih z nefrotskim sindromom, upoštevajoč majhen vzorec bolnikov, možni, ne pa zanesljivi dejavniki tveganja za razvoj tromboemboličnih dogodkov.

<sup>1</sup> Tjaša Šinkovec Savšek, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; sinkovec.tjasa@gmail.com

<sup>2</sup> Doc. dr. Anamarija Meglič, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; anamarija.meglic@mf.uni-lj.si

\* Objavljeno delo je bilo nagrajeno s fakultetnim Prešernovim priznanjem v letu 2020.

## ABSTRACT

KEY WORDS: nephrotic syndrome, thromboembolic events, children

**BACKGROUND.** Thromboembolic events are rare but serious complications of nephrotic syndrome. Relative frequency in the pediatric population in different published scientific papers varies between 2.0 and 9.2%. Risk factors in children are nephrotic syndrome, infections, under one year or over 12 years of age, membranous nephropathy, the use of central venous catheter and others. The aim of the study was to determine the relative frequency of thromboembolic events and the known risk factors among children with nephrotic syndrome treated at University Children's Hospital Ljubljana in the last 10 years. **METHODS.** In a retrospective study 73 children with nephrotic syndrome, who were treated between December 2009 and September 2019, were included. The connection between different variables and thromboembolic events was evaluated by performing Fisher's exact test. Afterwards, Cramér's coefficient was calculated to evaluate the association between two nominal variables. We compared the results of our study with those obtained in similar foreign studies. **RESULTS.** Thromboembolic events were registered in four children (5.5%), which is comparable to results in foreign studies. The steroid resistant nephrotic syndrome, the use of central venous catheter, and the presence of chronic kidney disease were found to be risk factors for thromboembolic events. Other risk factors, published in foreign studies, were not detected. **DISCUSSION.** The relative frequency of thromboembolic events in children with nephrotic syndrome, found in our study, is comparable with the results of other studies. The steroid resistant nephrotic syndrome, the use of central venous catheter and the presence of chronic kidney disease could be possible, but not reliable risk factors for thromboembolic events.

## IZHODIŠČA

Nefrotski sindrom (NS) je bolezen ledvic, za katero so značilni proteinurija, hipalbuminemija, hiperlipidemija in edemi. Incidenca idiopatskega NS je 2–7/100.000 otrok, prevalenca pa 16/100.000 otrok. Bolezen je pogostejša pri moškem spolu, zbolijo dva do trije dečki na eno deklico (1, 2).

Proteinurija pri NS je obilna: več kot 3,0 g v 24-urnem urinu pri odraslem bolniku, pri otroku pa več kot 40 mg/m<sup>2</sup> na uro ali razmerje med beljakovinami in kreatininom v enkratnem urinskem vzorcu več kot 200 mg/ml (2, 3). Hiperlipidemija se v sklopu NS razvije kot posledica več mehanizmov na področju metabolizma maščob (4, 5). V klinični sliki so za NS značilni edemi, in sicer najpogosteje v periorbitalnem območju, v območju spolovila, v predelu spodnjih okončin, pri dojenčkih pa tudi lumbosakral-

no. Pri težjih primerih se lahko razvije anasarka, ki pomeni edem podkožnega tkiva in se lahko kaže v obliki ascitesa, plevralnega in perikardialnega izliva (6).

NS natančneje opredelimo z imunohistopatološkim pregledom ledvičnega tkiva, odvzetega z biopsijo. Etiološko NS delimo na primarni in sekundarni NS. Med primarne NS uvrščamo glomerulonefritis (GN) z minimalnimi spremembami, fokalno segmentno glomerulosklerozo (FSGS), mezangio-proliferativni GN, membransko nefropatijo, membranoproliferativni GN in C3 GN. Sekundarni NS je možen v sklopu drugih imunsko pogojenih bolezni, kot so sistemski eritematozni lupus (SLE), Henoch-Schönleinova purpura, IgA-nefropatija in druge. Lahko se razvije tudi kot posledica izpostavljenosti toksinom ali ob malignih boleznih (1–3, 5, 7).

V pediatrični populaciji je v skupini primarnih NS histološko najpogostejši GN z minimalnimi spremembami, pri odraslih pa membranska nefropatija (1, 3, 7). FSGS, ki skupaj z GN z minimalnimi spremembami predstavlja večino oblik NS v pediatrični populaciji, je za razliko od GN z minimalnimi spremembami na steroidno zdravljenje pogosto neodzivna in vodi v končno ledvično odpoved (1, 6, 7).

Kadar se NS pojavi v prvih treh mesecih življenja, govorimo o kongenitalnem NS. Pri teh otrocih gre običajno za gensko mutacijo, ki prizadene podocyte ali glomerulno bazalno membrano. Redkeje je kongenitalni NS povezan z okužbami ob rojstvu, kot je okužba s citomegalovirusom (8–10).

Glede na odziv bolezni na zdravljenje s kortikosteroidi (KS) bolnike z NS delimo v dve skupini: na kortikosteroidno zdravljenje odziven nefrotski sindrom (angl. *steroid-sensitive nephrotic syndrome*, SSNS) in na kortikosteroidno zdravljenje neodziven nefrotski sindrom (angl. *steroid-resistant nephrotic syndrome*, SRNS). NS je med otroki v 90 % primerov prisoten kot SSNS, ostalih 10 % pa je SRNS. V skupini SSNS je nekaj takšnih, ki so od KS-zdravljenja odvisni, kar pomeni, da se bolezen ob nižanju odmerka ali ob ukinitvi KS kmalu ponovi (2, 3, 6, 7).

### Nefrotski sindrom in tromboembolični dogodki

V aktivni fazi NS neselektivna obilna proteinurija povzroči izgubo fizioloških fibrinolitičnih beljakovin, kot so antitrombin III (AT III), plazminogen, protein S in plazmin, kar vodi v protrombotično stanje, spreminjeno ravnovesje med protrombotičnimi in fibrinolitičnimi snovmi. Delež protrombotičnih snovi je v primerjavi z deležem fibrinolitičnih snovi večji, kar pomeni, da gre za hiperkoagulabilno stanje (11, 12). Posledica povečane proteinske sinteze v jetrih, sprožene s hipoproteinemijo, je povišana plazemska koncentracija protrombotičnih belja-

kovin z večjo molekulsko maso, kamor spadajo fibrinogen, ki poveča aktivnost trombocitov in agregacijo eritrocitov, ter faktorja V in VIII (13).

Dodatni dejavniki v sklopu NS, ki spodbujajo nastanek tromboemboličnih (TE) dogodkov, so (11, 13, 14):

- Hipoalbuminemija, značilna za NS, naj bi spodbujala sintezo tromboksana A<sub>2</sub>, ki pospeši adhezijo trombocitov.
- Raven proteina C je celo blago povišana, vendar pa je njegova aktivnost znižana. S proteinurijo se namreč izgublja aktivna, prosta oblika proteina S, ki je pomemben kofaktor za učinkovito delovanje proteina C.
- Koncentraciji plazminogena in tkivnega aktivatorja plazminogena sta pri bolnikih z NS le blago znižani, koncentraciji  $\alpha$ -2-makroglobulina in lipoproteina (a), ki sta pomembna zaviralca fibrinolize, pa sta povišani. Te spremembe vodijo v zmanjšano fibrinolitično aktivnost.

Tveganje za pojav venskih tromboembolizmov (VTE) in TE-dogodkov je povečano pri otrocih in pri odraslih z NS (14). TE-dogodki poleg okužb predstavljajo enega najbolj življenja ogrožajočih zapletov NS. Mnogi avtorji sicer navajajo, da je ta zaplet v pediatrični populaciji veliko redkejši kot pri odraslih bolnikih, kjer je pojavnost 20–30 %. VTE je redek, a pogosto hud zaplet NS pri otrocih. Po navedbah različnih avtorjev se VTE pojavi pri 2,0–9,2 % otrok z NS in je precej pogostejši od TE-dogodkov v arterijskem sistemu (14–23). VTE v sklopu NS lahko prizadene globoke vene zgornjih in spodnjih okončin, spodnjo in zgornjo votlo veno, jetrne in ledvične vene, sagitalni sinus in sinoventozno žilje (11, 12).

Poleg prisotnosti centralnih venskih katetrov (CVK), ki so najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek VTE, so med dejavniki tveganja (14, 24–28):

- starost manj kot en mesec in več kot 11 let,

- NS (posebej nekatere histopatološke entite NS),
- trombofilija,
- podaljšana hospitalizacija, daljše mirovanje in zdravljenje v enotah intenzivne terapije,
- kirurški posegi in vnetje,
- prirojene srčne bolezni in
- nekatera zdravila (steroidi, estrogen, asparaginaza).

CVK sprožijo nastanek TE-dogodka preko mehanskega vpliva, direktnega draženja stene žile in oviranja laminarnega toka krvi. Dodaten dejavnik tveganja predstavlja tudi s CVK povezana okužba in posledično lokalno vnetje, ki aktivira koagulacijsko kaskado (29, 30).

Izrazito visoka pojavnost TE-dogodkov (25 %) je v literaturi navedena pri otrocih s histološko sicer redko dokazano membransko nefropatijo (31). Mehanizem, odgovoren za višjo pojavnost TE-dogodkov pri membranski nefropatiji, za zdaj še ni znan, možno pa je, da avtoprotitelesa proti enolazi motijo fibrinolizo (32).

Tveganje za nastanek TE-dogodka je večje pri otrocih s kongenitalnim NS v primerjavi z otroki z GN z minimalnimi spremembami, ki je odziven na KS-zdravljenje. Še nekoliko večje tveganje za nastanek TE-dogodka kot pri otrocih s kongenitalnim NS je prisotno pri otrocih s sekundarnim NS (14, 22, 27). Pri sekundarnem NS v sklopu SLE povečano tveganje za TE-dogodke pripisujemo prisotnosti antifosfolipidnih protiteles (33). Bolniki s primarno FSGS imajo visoko raven krožečih endotelijskih celic in topnih bioloških označevalcev endotelijske disfunkcije – topnega trombomodulina, von Willebrandovega dejavnika in drugih – kar kaže na kronično aktivirano stanje endotelija, ki morda spodbuja nastanek TE-dogodkov pri teh bolnikih (33, 34).

V primerjavi s pojavnostjo VTE so arterijske tromboze (AT) pri bolnikih z NS redkejše, vendar pri otrocih pogostejše kot pri

odraslih (35). Prizadeta je lahko katerakoli arterija, npr. femoralna ali mezenterična arterija, lahko pa so prizadeti tudi predeli znotraj srca (36). Najvišja pojavnost AT je v pljučnih arterijah in nastane kot posledica odtrganja in premestitve tromba iz globoke vene spodnjih okončin (35). Pojav AT v femoralni arteriji povezujejo s poškodbo žile ob težavnem vstavljanju femoralnega CVK pri hipovolemičnih bolnikih (35, 37). Dejavniki tveganja za nastanek AT pri otrocih se razlikujejo od tistih pri odraslih. V otroštvu imajo najpomembnejšo vlogo, poleg prirojenih ali pridobljenih protrombotičnih stanj (kot je NS), tudi (25, 26, 29, 34, 35):

- prirojene srčne bolezni,
- arteriopatije (vaskulitisi),
- akutne in kronične sistemske bolezni,
- okužbe,
- maligne bolezni,
- hemoglobinopatije,
- prisotnost CVK in
- prisotnost antifosfolipidnih protiteles (npr. pri otrocih z arterijsko ishemično kapjo v neonatalnem obdobju).

Dejavniki tveganja, ki so pomembni za razvoj tako VTE in AT ter so lahko pridruženi diagnozi NS in niso povezani z ledvično boleznijo, so genetska nagnjenost bolnikov za trombofilijo, npr. prirojeno pomanjkanje AT III ali faktorja V Leiden ter pomanjkanje faktorja XII in drugih (29, 30).

TE-dogodki predstavljajo ogrožajoč zaplet NS, vendar pa se pri kliničnem delu z njimi redko srečujemo. Objav o pojavnosti in vzrokih TE-dogodkov pri otrocih z NS je razmeroma malo. V različnih raziskavah avtorji večinoma poročajo o istih dejavniki tveganja za razvoj TE-dogodkov pri otrocih z NS, medtem ko je pojavnost TE-dogodkov precej raznolika. Z raziskavo smo želeli preveriti pojavnost TE-dogodkov pri naših bolnikih z NS in prepoznati dejavnike tveganja zanje. Podatke smo primerjali z navedbami drugih avtorjev.

## METODE

### Preiskovanci

Pregledali smo seznam vseh bolnikov, ki so se zaradi NS zdravili na Pediatrični kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana s postavljeno diagnozo NS med decembrom 2009 in septembrom 2019 ter so bili ob postavitvi diagnoze mlajši od 19 let. V računalniški bazi informacijskega sistema Pediatrične klinike smo bolnike poiskali s pomočjo šifer za diagnozo NS, in sicer N04.0–N04.9 po Mednarodni klasifikaciji bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene (avstralska modifikacija, Verzija 6, MKB-10-A). Vsi bolniki so bili kavkazijske rase. V raziskavo smo vključili 73 od skupno 75 otrok. Dva smo iz raziskave izključili, ker sta bila prehodno zdravljena v tujini.

Iz zdravstvene dokumentacije vključenih bolnikov smo retrospektivno iz bolnišničnih in ambulantnih zapisnikov ter iz laboratorijske baze zbrali klinične in laboratorijske podatke. Kot kriterij NS smo po mednarodnih smernicah upoštevali vrednost proteinurije: beljakovine v 24-urnem urinu, višje od 40 mg/m<sup>2</sup>/dan, ali v enkratnem vzorcu urina kot razmerje med beljakovina in kreatininom, višje od 200 mg/mmol.

Pri večini bolnikov je bila, skladno s kliničnimi smernicami, opravljena ledvična biopsija in postavljena histopatološka diagnoza. Pri tistih otrocih, kjer biopsija ni bila opravljena, smo privzeli, da je šlo za GN z minimalnimi spremembami.

Bolnike smo po mednarodnih smernicah delili na bolnike s primarnim, sekundarnim in kongenitalnim NS. Med primarne NS smo uvrstili naslednje histopatološke diagnoze:

- GN z minimalnimi spremembami,
- FSGS,
- mezanjioproliferativni GN,
- C3 GN in
- membranoproliferativni GN.

Ker smo pri bolnikih s C3 GN pod svetlobnim mikroskopom ugotovili značilno sliko

membranoproliferativnega GN, smo jih obravnavali skupaj s tistimi z membrano-proliferativnim GN. Med sekundarne NS smo uvrstili IgA-nefropatijo in SLE.

Bolnike smo delili na dve skupini: bolniki s SSNS in bolniki s SRNS. V skupino preiskovancev s SSNS smo uvrstili vse tiste, pri katerih je v 4–6 tednih zdravljenja s polnim odmerkom metilprednizolona (1 mg/kg/dan) prišlo do remisije, tj. upada proteinurije na normalno vrednost. Pet otrok (7 %) smo uvrstili med SRNS, saj glede na klinično in histološko sliko NS niso bili zdravljeni s KS, ker uspeha ob zdravljenju z metilprednizolonom ni bilo pričakovati.

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (referenčna številka: 0120-46/2020/5).

### Primerjava rezultatov z drugimi objavljenimi primerljivimi raziskavami

Za primerjavo naših rezultatov o pogostosti TE-dogodkov in dejavnih tveganja zanje pri otrocih z NS z rezultati drugih avtorjev smo opravili pregled objavljenih člankov v mednarodni bazi PubMed. Pri iskanju smo uporabili naslednji iskalni ukaz: »*nephrotic syndrome AND children AND adolescents AND thrombosis AND stroke AND thromboembolic*«. Pregledali smo objave od januarja 1985 do decembra 2019 v angleškem jeziku. Iz nabora vseh člankov smo v ožji izbor vključili tiste, ki so vsebovali klinične podatke o otrocih in mladostnikih z NS ter so vsebovali dovolj podatkov o vrsti zdravljenja, odgovoru NS na KS ter o zapletih NS, predvsem TE-dogodkih (14, 16–20). Našli smo šest primerljivih raziskav.

Za primerjavo rezultatov petih od šestih primerljivih raziskav smo skupino naših preiskovancev prilagodili demografskim in kliničnim značilnostim preiskovancev (starost preiskovancev in vrsta NS) primerjane tuje raziskave. Le preiskovanci raziskave

Kerlina s sodelavci se od naših bolnikov niso razlikovali v starosti in vrsti NS, zato smo lahko upoštevali vse (14). V raziskave Mehls in sodelavcev, Tavil in sodelavcev ter Carpenter in sodelavcev so bili vključeni samo bolniki s primarnim in kongenitalnim NS. Za primerjave s temi tremi raziskavami smo izmed naših preiskovancev izključili tiste s sekundarnim NS (18–20). Dodatno so bili v raziskavi Carpenter in sodelavcev bolniki v času sledenja mlajši od 18 let, kot TE-dogodek pa so beležili zgolj VTE, zato smo v primerjavi s to raziskavo dodatno izključili naše preiskovance, starejše od 18 let, in bolnika z AT (20). Za primerjavo z raziskavo Lilove in sodelavcev, kjer so bili vsi preiskovanci ob postavitvi diagnoze NS stari med šestimi dnevi in 16 leti, smo izključili naše preiskovance, starejše od 16 let (17). Za primerjavo z raziskavo Citak in sodelavcev, kjer so bili vključeni le bolniki s primarnim NS, smo izključili naše preiskovance s sekundarnim in kongenitalnim NS in vključili le bolnike s primarnim NS (16).

### Statistične metode in testi

Za prikaz porazdelitve zveznih spremenljivk smo uporabili srednjo vrednost in interval med najnižjo in najvišjo vrednostjo, kategorične spremenljivke pa smo opisali s frekvencami. Izračunali smo srednjo vrednost starosti bolnikov ob postavitvi diagnoze NS in ob pojavu TE-dogodka ter srednjo vrednost števila dni od postavitve diagnoze NS do nastanka TE-dogodka. Pripadnost spolu smo izrazili v obliki relativne frekvence moških in ženskih bolnikov.

Število bolnikov s TE in NS je bilo majhno, zato smo za obdelavo podatkov izbrali statistične analize, ki so namenjene majhnim vzorcem. Za oceno tveganja za pojav TE-dogodka pri otrocih z NS smo za različne pare spremenljivk opravili Fisherjev natančni test. Test smo izvedli za ničelno hipotezo o neodvisnosti med primerjanima spremenljivkama za pojav TE-dogodka, ki

predpostavlja, da se verjetnost nastanka TE-dogodka pri bolnikih, ki spadajo v kategorijo prve opazovane spremenljivke, ne razlikuje od verjetnosti nastanka TE-dogodka pri bolnikih, ki spadajo v kategorijo druge opazovane spremenljivke.

Za ugotavljanje vpliva dejavnikov tveganja na pojav TE-dogodka pri otrocih z NS smo uporabili metodo multiple logistične regresije. Pri primerjavi spremenljivk, ki so v eni celici zavzele vrednost nič, smo uporabili korekcijo Haldane-Anscombe, ki nam je omogočila izračun razmerja obovetov. Za razmerja obovetov smo izračunali 95-odstotni interval zaupanja in p-vrednost, na podlagi katere smo ugotavljali, ali je naš rezultat statistično pomemben. Za mejo statistične značilnosti smo pri vseh testih uporabili vrednost  $p < 0,05$ . Pri razmerjih obovetov, kjer smo ugotovili statistično značilno povezano med spremenljivkama, smo izračunali Cramérjev koeficient.

## REZULTATI

### Klinične značilnosti preiskovancev

V raziskavo smo vključili 73 bolnikov z NS, od novorojencev do mladih odraslih. Dečkov je bilo nekoliko več kot deklic. Večina bolnikov je imela primarni NS. Skupni čas sledenja vsem bolnikom je bil 440,5 let. Čas od pojava prvih simptomov in znakov NS do postavitve diagnoze NS je znašal od enega do 60 dni, srednja vrednost pa je bila štiri dni. Pri 16 bolnikih (22 %) je bila proteinurija odkrita na sistematskem pregledu ali v sklopu drugih preiskav, saj je bila klinična slika NS nema. Od ugotovitve proteinurije do obravnave na Pediatrični kliniki so pretekli en do trije meseci. Ledvična biopsija je bila opravljena pri 63 bolnikih (86 %), pri ostalih 10 bolnikih pa poseg po strokovnih smernicah ni bil indiciran. Značilnosti preiskovancev so predstavljene v tabeli 1.

**Tabela 1.** Klinične značilnosti 73 bolnikov z nefrotskim sindromom. Starost ob postavitvi diagnoze NS, starost ob koncu sledenja in čas sledenja so navedeni v letih in prikazani kot: interval (srednja vrednost). N – število, NS – nefrotski sindrom, SSNS – na kortikosteroidno zdravljenje odziven nefrotski sindrom (angl. *steroid-sensitive nephrotic syndrome*), SRNS – na kortikosteroidno zdravljenje neodziven nefrotski sindrom (angl. *steroid-resistant nephrotic syndrome*), GN – glomerulonefritis, FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza, SLE – sistemski eritematozni lupus, TE-dogodek – tromboembolični dogodek, KLB – kronična ledvična bolezen, KLB-1 do KLB-5 – kronična ledvična bolezen prve do pete stopnje, KLB-1T in KLB-2T – kronična ledvična bolezen prve in druge stopnje po transplantaciji.

Značilnost	Dečki N (%)	Deklice N (%)	Skupaj N (%)
<b>Spol</b>	39 (53)	34 (47)	73 (100)
<b>Starost ob postavitvi diagnoze NS</b>	0,2–14,3 (4,3)	0–17,6 (6,2)	0–17,6 (4,8)
<b>Starost ob koncu sledenja</b>	1,1–23,3 (10,4)	3,3–25,2 (13,6)	1,1–25,2 (12,0)
<b>Čas sledenja<sup>a</sup></b>	0,6–10,6 (5,5)	1,5–10,1 (7,4)	0,6–10,6 (6,2)
<b>Vrsta NS</b>			
SSNS	25 (58)	18 (42)	43 (59)
SRNS	14 (47)	16 (53)	30 (41)
<b>Histopatološka diagnoza</b>			
<b>Primarni NS</b>	<b>37 (56)</b>	<b>29 (44)</b>	<b>66 (90)</b>
GN z minimalnimi spremembami	24 (65)	13 (35)	37 (56)
FSGS	6 (43)	8 (57)	14 (21)
C3 in membranoproliferativni GN	2 (33)	4 (67)	6 (9)
Mezangioproliferativni GN	3 (60)	2 (40)	5 (8)
Drugo	2 (50)	2 (50)	4 (6)
<b>Sekundarni NS</b>	<b>2 (40)</b>	<b>3 (60)</b>	<b>5 (7)</b>
IgA-nefropatija	1 (50)	1 (50)	2 (40)
SLE	0 (0)	1 (100)	1 (20)
Drugo	1 (50)	1 (50)	2 (40)
<b>Kongenitalni NS</b>	<b>0 (0)</b>	<b>2 (100)</b>	<b>2 (3)</b>
<b>Sprožilci prve epizode NS</b>			
Virusne okužbe dihal	11 (65)	6 (35)	17 (23)
Bakterijske okužbe dihal	4 (67)	2 (33)	6 (8)
Virusne okužbe prebavil	4 (40)	6 (60)	10 (14)
Nepojasnjena vročina	1 (33)	2 (67)	3 (4)
Pnevmokokcemija	2 (100)	0 (0)	2 (3)
Brez očitnih sprožilcev	17 (49)	18 (51)	35 (48)
<b>TE-dogodki</b>	<b>2 (50)</b>	<b>2 (50)</b>	<b>4 (5,5)</b>
<b>KLB</b>	<b>6 (40)</b>	<b>9 (60)</b>	<b>15 (21)</b>
KLB-1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
KLB-2	1 (16,5)	2 (22)	3 (20)
KLB-3	1 (16,5)	0 (0)	1 (6,5)
KLB-4	0 (0)	2 (22)	2 (13,5)
KLB-5	4 (67)	3 (34)	7 (47)
KLB-1T	0 (0)	1 (11)	1 (6,5)
KLB-2T	0 (0)	1 (11)	1 (6,5)
<b>Hemodializa</b>	<b>4 (80)</b>	<b>1 (20)</b>	<b>5 (7)</b>
<b>Peritonealna dializa</b>	<b>1 (25)</b>	<b>3 (75)</b>	<b>4 (5,5)</b>
<b>Presaditev ledvice</b>	<b>0 (0)</b>	<b>2 (100)</b>	<b>2 (3)</b>
<b>Umrli</b>	<b>1 (50)</b>	<b>1 (50)</b>	<b>2 (3)</b>

<sup>a</sup> Čas sledenja od postavitve diagnoze NS.

## Pojavnost tromboemboličnih dogodkov in značilnosti teh bolnikov

Med 73 bolniki smo zabeležili štiri TE-dogodke pri štirih otrocih (5,5%), katerih izračunana srednja vrednost starosti ob razvoju TE-dogodka je bila 10,25 let.

Štiri bolnike, pri katerih smo zabeležili TE-dogodek, smo označili s številkami 1, 2, 3 in 4. Med bolniki, pri katerih je prišlo do TE-dogodka, sta imela bolnika 3 in 4 primarni NS, kar predstavlja 3% v skupini bolnikov s primarnim NS. Bolnica 2 je imela kongenitalni NS, en TE-dogodek v tej podskupini predstavlja 50%. Bolnica 1 je imela sekundarni NS, kar pomeni, da je med otroki s sekundarnim NS pojav TE-dogodka 20%. Vsi štirje bolniki so imeli SRNS.

V času pojava TE-dogodka so imeli trije bolniki KLB, ki se je razvila kot posledica neodzivnosti NS na zdravljenje. Bolnica 1 in bolnik 3 sta imela KLB pete stopnje, bolnica 2 pa KLB prve stopnje po transplantaciji. Druge značilnosti bolnikov s TE-dogodkom so navedene v tabeli 2.

## Ocena tveganja za razvoj tromboemboličnega dogodka

Iz podatkov v tabeli 3 je razvidno, katere značilnosti bolnikov statistično značilno povečajo verjetnost za pojav TE-dogodka.

## Analiza pojavnosti tromboemboličnih dogodkov pri naših bolnikih v primerjavi s podatki drugih avtorjev

Izračunali smo razmerja obetov za TE-dogodek za naše bolnike v primerjavi s podatki drugih raziskav (tabela 4).

## RAZPRAVA

V retrospektivni raziskavi smo ugotovili pogostost pojava TE-dogodkov pri slovenskih otrocih z NS, zdravljenih na Pediatrični kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v zadnjih desetih letih. Raziskali smo značilnosti bolnikov z NS in dejavnike tveganja za TE-dogodke pri omenjenih bolnikih. Ugotovitve smo primerjali z rezultati šestih tujih primerljivih raziskav. Kot smo pričakovali, je pojavnost TE-dogodkov pri pediatričnih bolnikih z NS zelo nizka.

**Tabela 2.** Značilnosti bolnikov z nefrotskim sindromom in tromboemboličnim dogodkom v naši raziskavi. Ž - ženska, M - moški, TE-dogodek - tromboembolični dogodek, NS - nefrotski sindrom, FSGS - fokalna segmentna glomeruloskleroza, GN - glomerulonefritis, AT - arterijska tromboza, VTE - venski tromboembolizem, CVK - centralni venski kateter, EIT - enota intenzivne terapije.

Značilnost	Bolnica 1	Bolnica 2	Bolnik 3	Bolnik 4
Spol	Ž	Ž	M	M
Starost ob pojavu TE-dogodka (leta)	5,7	15,3	14,8	5,8
Histopatološka diagnoza NS	FSGS v sklopu sindroma Schimke	kongenitalni NS <sup>a</sup>	C3 oz. membrano-proliferativni GN	GN z minimalnimi spremembami
Vrsta in mesto TE-dogodka	AT - leva možganska hemisfera	VTE - desni atrij srca	VTE - vene leve spodnje okončine	VTE - vene leve zgornje okončine
Dejavniki tveganja za TE-dogodka	sindrom Schimke z arteriopatijo, CVK, daljša hospitalizacija, mirovanje in zdravljenje v EIT	CVK	heterozigotno stanje za faktor V Leiden	CVK

<sup>a</sup> Bolnica je imela heterozigotno mutacijo *NPHS1* in *NPHS2*.



**Tabela 3.** Fisherjev test za opredelitev tveganja za razvoj tromboemboličnega dogodka in razmerja obetov za tromboembolični dogodek glede na vrsto nefrotskega sindroma, prisotnost centralnega venskega katetra in kronične ledvične bolezni. RO – razmerje obetov, IZ – interval zaupanja, NS – nefrotski sindrom, SRNS – na kortikosteroidno zdravljenje neodziven nefrotski sindrom (angl. *steroid-resistant nephrotic syndrome*), SSNS – na kortikosteroidno zdravljenje odziven nefrotski sindrom (angl. *steroid-sensitive nephrotic syndrome*), GN – glomerulonefritis, CVK+ – vstavljen CVK, CVK- – brez vstavljenega CVK, KLB+ – prisotna kronična ledvična bolezen, KLB- – brez kronične ledvične bolezni.

Spremenljivki	Fisherjev test		Razmerja obetov	
	p-vrednost	RO	95-% IZ	p-vrednost
Ženski spol/moški spol	1	/	/	/
Starost ob postavitvi diagnoze NS < 1 leto ali > 1 leto	0,378	/	/	/
Starost ob postavitvi diagnoze NS < 12 let ali > 12 let	0,143	/	/	/
SRNS/SSNS	0,025 <sup>a</sup>	22,7	1,12–456,81	0,025 <sup>a</sup>
Drugi histopatološki tipi NS/GN z minimalnimi spremembami	0,358	/	/	/
Sekundarni NS/primarni in kongenitalni NS	0,252	/	/	/
Sekundarni NS/GN z minimalnimi spremembami	0,226	/	/	/
Kongenitalni NS/primarni in sekundarni NS	0,107	/	/	/
CVK+/CVK-	0,016 <sup>a</sup>	17,7	1,67–187,53	0,016 <sup>a</sup>
KLB+/KLB-	0,026 <sup>a</sup>	14,3	1,36–149,01	0,026 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Statistično značilen rezultat ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 4.** Razmerja obetov za tromboembolični dogodek pri bolnikih v naši raziskavi v primerjavi s posameznimi tujimi raziskavami. N – število, TE-dogodek – tromboembolični dogodek, RO – razmerje obetov, IZ – interval zaupanja, sod. – sodelavci.

Avtorji primerjane raziskave	Naši podatki <sup>a</sup>		Podatki primerjane raziskave		RO	95-% IZ	p-vrednost
	Vključeni bolniki N	Bolniki s TE-dogodkom N (%) <sup>b</sup>	Vključeni bolniki N	Bolniki s TE-dogodkom N (%) <sup>b</sup>			
Kerlin in sod.	73	4 (5,5)	326	30 (9,2)	2,1	0,63–7,19	0,224
Carpenter in sod.	55	1 (1,8)	370	11 (3,0)	1,7	0,21–13,07	0,633
Mehls in sod.	68	3 (4,4)	204	9 (4,4)	1,0	0,26–3,81	1,000
Lilova in sod.	68	3 (4,4)	447	9 (2,0)	0,3	0,098–1,10	0,071
Tavil in sod.	68	3 (4,4)	188	17 (9,0)	2,2	0,61–7,60	0,233
Čitak in sod.	66	2 (3,0)	49	2 (4,1)	1,4	0,19–10,02	0,762

<sup>a</sup> Preiskovanci po demografskih in kliničnih značilnostih, prilagojeni preiskovancem primerjane raziskave.

<sup>b</sup> Odstotke smo izračunali kot:  $\frac{\text{število bolnikov z NS in TE-dogodkom}}{\text{število vseh bolnikov z NS}} \times 100$ .

Glede na majhen vzorec preiskovancev in nizko število bolnikov z NS in TE-dogodkom smo rezultate kritično ovrednotili.

S primerjavo rezultatov naše raziskave, po prilagoditvi vzorca preiskovancev po starosti in vrsti NS z namenom skladnosti s preiskovanci primerjanih raziskav, smo ugotovili, da statistično pomembnih razlik med pojavnostjo ni in da je pojavnost TE-dogodkov pri otrocih z NS v naši raziskavi primerljiva s pojavnostjo, ugotovljeno v tujih raziskavah.

Enako pojavnost (4,4 %) TE-dogodkov kot v naši raziskavi navajajo v raziskavi Mehls in sodelavci (18). V primerjavi z raziskavo Kerlin in sodelavcev, Carpenter in sodelavcev, Tavil in sodelavcev ter Citak in sodelavcev je pojavnost pri naši raziskavi nekoliko nižja (14, 16, 19, 20). Le v primerjavi z raziskavo Lilove in sodelavcev je pojavnost TE-dogodkov pri otrocih z NS v naši raziskavi nekoliko, vendar statistično neznačilno, višja (17).

Pri vseh naših bolnikih z NS in TE-dogodkom smo ugotovili možno povezanost z nekaterimi znanimi dejavniki tveganja, ki so opisani v literaturi. Poleg osnovne bolezni NS smo ugotovili rahlo povezanost (Cramérjev koeficient povezanosti 0,2–0,4) tudi z neodzivnostjo NS na KS (SRNS) ter s prisotnostjo CVK in KLB. Po drugi strani nismo ugotovili povezanosti med TE-dogodkom in spolom, okužbo ali starostjo ob postavitvi diagnoze (manj kot leto dni in več kot 12 let) (14, 19, 20). V času nastanka TE-dogodka vsi štirje bolniki bakterijske ali virusne okužbe niso prebolevali. Pri bolnikih z NS, vključenih v našo raziskavo, koagulacijski dejavniki niso bili spremljani, z izjemo enega bolnika z NS in TE-dogodkom, pri katerem je bila ugotovljena prisotnost mutacije za faktor V Leiden. Koagulopatija druge vrste, ki jo v literaturi navajajo kot pogostejšo pri otrocih kot pri odraslih, bi lahko bila spregledana kot dejavnik tveganja za nastanek TE-dogodka pri bolnikih z NS (16, 18). Drugih v litera-

turi navedenih dejavnikov tveganja za pojav TE pri bolnikih z NS, kot so višja starost ob postavitvi diagnoze NS, hipoalbuminemija in izrazitejša proteinurija, v naši raziskavi nismo ugotovili (14, 17).

Otroci s sekundarnim NS naj bi imeli večje tveganje za pojav TE-dogodka kot otroci s primarnim NS. Nekoliko višjo pojavnost TE-dogodkov pri naših preiskovancih v primerjavi z rezultati raziskave Lilove in sodelavcev lahko morda pripišemo večjemu deležu bolnikov s sekundarnim NS v naši raziskavi (14, 17, 22, 27, 33). Nekoliko višjo pojavnost TE-dogodkov v raziskavi Kerlina in sodelavcev v primerjavi z našimi rezultati lahko morda razložimo z višjim deležem bolnikov s SLE v raziskavi Kerlina in sodelavcev, kjer je kar 59 % bolnikov s sekundarnim NS imelo tudi SLE, v naši raziskavi pa le 20 % (14). Višjo, sicer statistično neznačilno, pojavnost TE-dogodkov pri bolnikih v raziskavi Tavil in sodelavcev kot v naši raziskavi bi morda lahko razložili z deležem bolnikov s histopatološko dokazano FSGS, pri katerih naj bi se TE-dogodki pogosteje pojavljali kot pri bolnikih z drugimi histopatološkimi entitetami NS (33, 34). V raziskavi Tavil in sodelavcev je bilo bolnikov s histopatološko dokazano FSGS 36 %, v naši pa le 19 % (19). Dodatno bi razlike v pojavnosti TE-dogodkov v raziskavah Kerlina in sodelavcev ter Carpenter in sodelavcev z našo raziskavo morda lahko povezali z razlikami v rasni sestavi preiskovancev: v obeh tujih raziskavah so bili vključeni tudi temnopolti preiskovanci, pri nas pa le bolniki kavkaške rase (14, 20). Znano je, da je pojavnost TE-dogodkov pri temnopoltih otrocih na splošno višja, ne le pri tistih z NS, v naši raziskavi pa zaradi majhnega vzorca preiskovancev zanesljivih tovrstnih zaključkov ne moremo oblikovati (38).

V naši raziskavi smo pri treh od štirih bolnikov ugotovili možno večje tveganje za razvoj TE-dogodka pri bolnikih z vstavljenim CVK, kar je v skladu z ugotovitvami

raziskav Kerlina in sodelavcev ter Tavit in sodelavcev (14, 19). V raziskavi Kerlina in sodelavcev, v kateri je bila petina otrok temnopoltih, je bila pojavnost TE-dogodkov 9,2 %, pri 45 % bolnikov pa povezana z uporabo CVK (14). V raziskavi Tavit in sodelavcev je bila pojavnost TE-dogodkov pri 188 otrocih 53 % in pri štirih bolnikih povezana s prisotnostjo CVK (19).

Čeprav gre za majhen vzorec bolnikov, se v raziskavi tudi nakazuje, da napredovanje ledvične bolezni prinaša dodatno tveganje za nastanek TE-dogodkov. Pojavnost TE-dogodka je bila statistično značilno višja pri bolnikih z NS in KLB v primerjavi z bolniki z NS brez KLB, prav tako je bilo tveganje za TE-dogodek statistično značilno večje pri bolnikih z NS in KLB kot pri bolnikih brez KLB. Glede na podatke iz literature naj bi bilo povečano tveganje za nastanek TE-dogodkov pri otrocih s KLB povezano z boleznimi drugih organskih sistemov, ne samo s KLB, medtem ko pri odraslih bolnikih KLB predstavlja ključni dejavnik tveganja za nastanek TE-dogodkov (39, 40). Le eden od treh otrok s KLB in TE-dogodkom je imel boleznimi drugih organskih

sistemov, vsi trije bolniki pa so imeli še dodaten dejavnik tveganja za nastanek TE-dogodka: prisoten CVK ali heterozigotno stanje za faktor V Leiden. Posledično zanesljivih zaključkov o vplivu KLB na večje tveganje za nastanek TE-dogodka pri bolnikih z NS, ob že tako majhnem vzorcu bolnikov, ne moremo podati.

Pojavnost TE-dogodkov pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih z NS, starih od štirih dni do 25 let, ki so se v zadnjih desetih letih zdravili na Pediatrični kliniki, je 5,5 %. Pojavnost TE-dogodkov pri otrocih z NS, ugotovljena v naši raziskavi, je primerljiva s pojavnostjo TE-dogodkov v podobnih tujih raziskavah. Od dejavnikov tveganja za nastanek TE-dogodkov pri otrocih z NS, ki so znani v literaturi, se kot možni nakazujejo SRNS, prisotnost CVK in morda KLB. V slovenskem prostoru zaradi majhnega vzorca bolnikov ne moremo priti do zanesljivih zaključkov. V nadaljevanju raziskave bomo pri vseh bolnikih preverjali tudi možnost pridružene druge vrste koagulopatije, ki bi po navedbi tujih primerljivih raziskav lahko bila prisotna, vendar spregledana.

**LITERATURA**

1. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 2003; 362 (9384): 629–39.
2. Wang CS, Greenbaum LA. Nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019; 66 (1): 73–85.
3. KDIGO clinical practice guidelines for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2 (2): 139–274.
4. Vaziri ND. HDL abnormalities in nephrotic syndrome and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016; 12 (1): 37–47.
5. Davies RW, Staprans I, Hutchison FN, et al. Proteinuria, not altered albumin metabolism, affects hyperlipidemia in the nephrotic rat. *J Clin Invest*. 1990; 86 (2): 600–5.
6. Khanna R. Clinical presentation & management of glomerular diseases: Hematuria, nephritic & nephrotic syndrome. *Mo Med*. 2011; 108 (1): 33–6.
7. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, et al. Nephrotic syndrome in infants and children: Pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health*. 2017; 37 (4): 248–58.
8. Wang JJ, Mao JH. The etiology of congenital nephrotic syndrome: Current status and challenges. *World J Pediatr*. 2016; 12 (2): 149–58.
9. Hamed RM, Shomaf M. Congenital nephrotic syndrome: A clinico-pathologic study of thirty children. *J Nephrol*. 2001; 14 (2): 104–9.
10. Watanabe A, Feltran LS, Sampson MG. Genetics of nephrotic syndrome presenting in childhood: Core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019; 74 (4): 549–57.
11. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1985; 28 (3): 429–39.
12. Sharp W, Olivero JJ. Venous thrombosis in nephrotic syndrome. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2018; 14 (3): 237–8.
13. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7 (3): 513–20.
14. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, et al. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: A Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. *J Pediatr*. 2009; 155 (1): 105–10.
15. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29 (6): 989–97.
16. Citak A, Emre S, Sâirin A, et al. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol*. 2000; 14 (2): 138–42.
17. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974–1996). *Pediatr Nephrol*. 2000; 15 (1–2): 74–8.
18. Mehls O, Andrassy K, Koderisch J, et al. Hemostasis and thromboembolism in children with nephrotic syndrome: differences from adults. *J Pediatr*. 1987; 110 (6): 862–7.
19. Tavit B, Kara F, Topaloglu R, et al. Case series of thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: Hacettepe experience. *Clin Exp Nephrol*. 2015; 19 (3): 506–13.
20. Carpenter SL, Goldman J, Sherman AK, et al. Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34 (2): 261–7.
21. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: Data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr*. 2004; 145 (4): 563–5.
22. Schlegel N. Thromboembolic risks and complications in nephrotic children. *Semin Thromb Hemost*. 1997; 23 (3): 271–80.
23. Zaffanello M, Franchini M. Thromboembolism in childhood nephrotic syndrome: A rare but serious complication. *Hematology*. 2007; 12 (1): 69–73.
24. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107 (23 Suppl 1): 19–16.
25. Jaffray J, Young G. Deep vein thrombosis in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 65 (4): e26881.
26. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *Brit J Haematol*. 2010; 149 (6): 824–33.
27. Andrew M, Brooker LA. Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediatr Nephrol*. 1996; 10 (1): 88–99.

28. Serbic-Nonkovic O, Kuzmanovic MB, Rakicevic LB, et al. Risk factors for thrombosis in Serbian children. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014; 25 (1): 25-32.
29. Dentali F, Gianni M, Agnelli G, et al. Association between inherited thrombophilic abnormalities and central venous catheter thrombosis in patients with cancer: A meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2008; 6 (1): 70-5.
30. Nowak-Göttl U, Kosch A, Schlegel N, et al. Thromboembolism in children. *Curr Opin Hematol*. 2002; 9 (5): 448-53.
31. Lee T, Derebail VK, Kshirsagar AV, et al. Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events. *Kidney Int*. 2016; 89 (5): 1111-8.
32. Wakui H, Imai H, Komatsuda A, et al. Circulating antibodies against alpha-enolase in patients with primary membranous nephropathy (MN). *Clin Exp Immunol*. 1999; 118 (3): 445-50.
33. Calvo-Alén J, Toloza SM, Fernández M, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum*. 2005; 52 (7): 2060-8.
34. Aguiar CL, Soybilgic A, Avcin T, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2015; 17 (4): 27.
35. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, et al. High absolute risk and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: Results from a large retrospective cohort study. *Circulation*. 2008; 117 (2): 224-30.
36. Fahal IH, McClelland P, Hay CR, et al. Arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. *Postgrad Med J*. 1994; 70 (830): 905-9.
37. Kavčič A, Renner Primec Z, Perković Benedik M, et al. Ishemična možganska kap pri otrocih in mladostnikih. *Zdrav Vestn*. 2019; 88 (3/4): 184-96.
38. Patel RK, Ford E, Thumpston J, et al. Risk factors for venous thrombosis in the black population. *Thromb Haemost*. 2003; 90 (5): 835-8.
39. Bauman M, Massicotte MP, Yiu V. Disordered hemostasis and renal disorders. In: Geary DF, Schaefer F. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. St Louis: Elsevier; 2008. p. 385-94.
40. Kerlin BA, Smoyer WE, Tsai J, et al. Healthcare burden of venous thromboembolism in childhood chronic renal diseases. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30 (5): 829-37.

Prispelo 29. 10. 2020