

σης των νανοϋλικών, πιθανά να επιτρέψει τη μελλοντική χρήση τους ως αιμοστατικούς παράγοντες, σε επείγουσες καταστάσεις αιμορραγίας σε συνδυασμό με τη χορήγηση μονάδων αποθηκευμένων αιμοπεταλίων.

### 131 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ: Η ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Ε. Παύλου<sup>1,2</sup>, Χ. Γεωργατζάκου<sup>1\*</sup>, Σ. Φόρτη<sup>1</sup>, Κ. Τσαντέ<sup>1</sup>, Α. Τσαντές<sup>1</sup>, Ε. Νομικού<sup>2</sup>, Α. Καποτά<sup>3</sup>, Δ. Πετράς<sup>3</sup>, Μ. Βενετίκου<sup>4</sup>, Ε. Παπαγεωργίου<sup>1</sup>, Μ. Αντωνέλου<sup>5</sup>, Α. Κριεμπάρδης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία-HemQcR, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, <sup>2</sup>ΝΥ Αιμοδοσίας και Τμήματος Αιμόστασης-Αιμορροφιλικών Ασθενών, ΓΝ «Ιπποκράτειο», Αθήνα, <sup>3</sup>Νεφρολογικό Τμήμα, ΓΝ «Ιπποκράτειο», Αθήνα, <sup>4</sup>Εργαστήριο Ανατομίας - Παθολογικής Ανατομίας & Φυσιολογίας – Διατροφής, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, <sup>5</sup>Τομέας Βιολογίας Κυττάρου και Βιοφυσικής, Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

**ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:** Οι διαταραχές αιμόστασης στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας και θρομβωτικών επεισοδίων. Η παρούσα μελέτη στόχευε στη διερεύνηση των αιμοστατικών διαταραχών που οφείλονται στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διαλυτών παραγόντων πήξης και των κυττάρων του αίματος, καθώς και στις επιδράσεις που έχει η αιμοκάθαρση, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

**ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Μελετήθηκαν 32 ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοκάθαρση και 15 υγιείς μάρτυρες. Πραγματοποιήθηκε λήψη ολικού αίματος από τους υγιείς μάρτυρες και τους ασθενείς, πριν και μετά το τέλος της συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Η αξιολόγηση της αιμόστασης περιλάμβανε την εργαστηριακή διερεύνηση της πρωτογενούς και δευτερογενούς αιμόστασης, ανάλυση των σχετικών παραγόντων (συστήματος πήξης, ινωδόλυσης και αναστολής) και την ενεργότητα της πρωτεΐνης ADAMTS-13. Επιπλέον, μετρήθηκαν τα επίπεδα ενδοκυττάρων δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) και η εξωτερίκευση φωσφατιδυλοσερίνης (PS) στα ερυθρά αιμοσφαίρια και στα αιμοπετάλια, καθώς και ο δείκτης ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων CD62P, με κυτταρομετρία ροής. Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με τα προγράμματα Graph Pad Prism 8.0.3 και SPSS v.27.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Ο έλεγχος της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων με την προσθήκη των αγωνιστών επινεφρίνη και ADP (PFA/EP1 και PFA/ADP) έδειξε παθολογικά αυξημένες τιμές στους ασθενείς. Στην πλειονότητά τους, η ενεργότητα των παραγόντων πήξης, ινωδόλυσης και των αναστολέων της πήξης ήταν εντός των φυσιολογικών τιμών, όμως η διαδικασία της αιμοκάθαρσης προκάλεσε αύξηση των τιμών στους μισούς από αυτούς. Επιπλέον, η αιμοκάθαρση επιδείνωσε τα ήδη παθολογικά αυξημένα επίπεδα του αναστολέα της πρωτεΐνης ADAMTS-13. Τα αιμοπετάλια των ασθενών χαρακτηρίζονταν από αυξημένους δείκτες ενεργοποίησης (PS, CD62P, ROS), ενώ βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων οξειδωτικού στρες και εξωτερίκευσης PS των ερυθρών αιμοσφαιρίων με τους παράγοντες πήξης και με χαρακτηριστικά των αιμοπεταλίων.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η παρούσα μελέτη αποδεικνύει την πολυπλοκότητα του μηχανισμού αιμόστασης στην νεφρική ανεπάρκεια. Ενδείξεις αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας συνυπάρχουν με διαλυτά και κυτταρικά προθρομβωτικά χαρακτηριστικά σε συνδυασμό με μια υπερिनωδολυτική κατάσταση σε αυτούς τους ασθενείς. Η αιμοκάθαρση φαίνεται να επιδεινώνει το προθρομβωτικό δυναμικό, ενώ η εμμένουσα αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία πιθανά αποτελεί έναν αντισταθμιστικό παράγοντα στην αυξημένη προδιάθεση για θρομβωτικά επεισόδια, μετά την αιμοκάθαρση. Η αλληλεπίδραση των ερυθρών αιμοσφαιρίων με τα αιμοπετάλια, το θρόμβο, το ενδοθήλιο, τα διαλυτά συστατικά των μονοπατιών πήξης και η συμβολή των εξωκυττάρων κυστιδίων στην αιμόσταση της ουραιμίας, καθώς και η ταυτοποίηση του αναστολέα της πρωτεΐνης ADAMTS-13 στη νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση.

\*«Η υλοποίηση της μεταδιδακτορικής έρευνας/εργασίας συγχρηματοδοτήθηκε από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου

*Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση», στο πλαίσιο της Πράξης «ΕΝΙΣΧΥΣΗ ΜΕΤΑΔΙΔΑΚΤΟΡΩΝ ΕΡΕΥΝΗΤΩΝ/ΕΡΕΥΝΗΤΡΙΩΝ - Β κύκλος» (MIS 5033021) που υλοποιεί το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ).*

### 132 ΣΠΑΝΙΕΣ ΕΛΛΕΙΨΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΗΞΗΣ

Α. Μείμαριδης<sup>1</sup>, Σ. Χισσάν<sup>1</sup>, Ε. Μανδαλά<sup>2</sup>, Ε. Μόκα<sup>1</sup>, Σ. Βακαλοπούλου<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Αιμορροφιλικό Κέντρο Βορείου Ελλάδος, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., <sup>2</sup>Δ΄ Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.

**ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:** Οι ελλείψεις των παραγόντων πήξης, πλην του VIII και IX, είναι σπάνιες κληρονομικές διαταραχές, που προκαλούν διά βίου αιμορραγική διάθεση. Σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων, των κλινικών εκδηλώσεων, των εργαστηριακών ευρημάτων και της αντιμετώπισης των ασθενών με σπάνιες ελλείψεις παραγόντων πήξης με στόχο, την κατανόηση της παθοφυσιολογίας των διαταραχών, της κλινικοεργαστηριακής εικόνας και της αντιμετώπισης των ασθενών, προκειμένου να περιοριστούν τα προβλήματα που προκύπτουν από την έλλειψη πληροφόρησης σχετικά με αυτά τα σπάνια νοσήματα και να προληφθούν ή να αντιμετωπιστούν έγκαιρα οι αιμορραγικές εκδηλώσεις των πασχόντων.

**ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Μελετήθηκαν αναδρομικά οι φάκελοι 60 ενηλίκων ασθενών, 23 ανδρών και 37 γυναικών, με σπάνιες κληρονομικές ελλείψεις παραγόντων πήξης, που είναι καταγεγραμμένοι στο Αιμορροφιλικό Κέντρο και συγκεκριμένα: 12 ασθενείς με έλλειψη ινωδογόνου, 3 με έλλειψη του παράγοντα V, 33 με έλλειψη του παράγοντα VII, 5 με έλλειψη του παράγοντα X, 6 με έλλειψη του παράγοντα XI και μία ασθενής με έλλειψη του παράγοντα XIII.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Η διάγνωση των ασθενών της μελέτης έγινε με προσδιορισμό των επίπεδων δραστηριότητας των παραγόντων στα πλαίσια διερεύνησης αιμορραγικής διάθεσης ή λόγω οικογενειακού ιστορικού ή λόγω παθολογικών εξετάσεων πήξης σε εξετάσεις ρουτίνας ή σε προεγχειρητικό έλεγχο ασυμπτωματικών ασθενών. Οι συνήθεις αιμορραγικές εκδηλώσεις, κοινές σε όλους σχεδόν τους ασθενείς που μελετήθηκαν, ήταν αιμορραγίες από τους βλεννογόνους και αιμορραγίες στη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων. Βαρύτερες αιμορραγικές εκδηλώσεις παρουσίαζαν οι ασθενείς με έλλειψη ινωδογόνου ή ελλείψεις των παραγόντων X και XIII. Μηνορραγίες, αιμορραγίες στον τοκετό ή αυτόματες εκτρώσεις αναφέρθηκαν σε γυναίκες ασθενείς με έλλειψη ινωδογόνου και ελλείψεις των παραγόντων VII, X, XI και XIII. Θρομβωτικά επεισόδια παρουσίασε μία ασθενής με ανινωδογοναιμία. Η συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας των αιμορραγικών συμπτωμάτων των ασθενών και των επιπέδων δραστηριότητας του παράγοντα ήταν ετερογενής. Ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του παράγοντα και της βαρύτητας του αιμορραγικού φαινότυπου παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ελλείψεις του ινωδογόνου και των παραγόντων IX και XIII, ενώ στους ασθενείς με έλλειψη των παραγόντων V, VII και XI δεν βρέθηκε σαφής συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του παράγοντα και των αιμορραγικών εκδηλώσεων. Η αντιμετώπιση των αιμορραγικών επεισοδίων ή των χειρουργικών επεμβάσεων των ασθενών έγινε με τη χορήγηση φρεσκοκατεψυγμένου πλάσματος (FFP) και σκευασμάτων συμπυκνωμένου ινωδογόνου, παράγοντα X, ανασυνδυασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII (rFVIIa) και παράγοντα XI. Προφυλακτική θεραπεία χορηγήθηκε στους ασθενείς με ανινωδογοναιμία και έλλειψη του παράγοντα XIII. Ως επιπλοκές της θεραπείας υποκατάστασης έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις στη μετάγγιση FFP και μόλυνση από τους ιούς της ηπατίτιδας C και B.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η μελέτη περιέλαβε μόνο ασθενείς, οι οποίοι απευθύνθηκαν ή παραπέμφθηκαν στο Αιμορροφιλικό Κέντρο. Οι ασθενείς αυτοί αποτελούσαν μικρό ποσοστό (14,6%) των ασθενών με σπάνιες ελλείψεις παραγόντων πήξης, που έχουν καταγραφεί στο Ελληνικό πληθυσμό, ποσοστό δυσανάλογο του πληθυσμού της περιοχής, γεγονός που καταδεικνύει ότι πολλοί ασθενείς παραμένουν αδιάγνωστοι. Τα δεδομένα της παρούσας μελέτης, επιβεβαιώνουν αυτά της βιβλιογραφίας όσον αφορά τα κλινικά συμπτώματα, το λόγο διάγνωσης και τον τρόπο αντιμετώπισης.