

# Αιματολογικές διαταραχές στη Χρόνια Νεφρική Νόσο

ΜΕΡΟΣ Α'

Επιμέλεια φακέλου: Π.Ν. ΖΗΡΟΓΙΑΝΝΗΣ, Η. ΚΥΡΙΤΣΗΣ  
Νεφρολογική Κλινική Νοσοκομείου «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα

**Εισαγωγή:** Αιμόσταση είναι ο φυσιολογικός μηχανισμός, ο οποίος διατηρεί το αίμα εντός της κυκλοφορίας σε υγρή κατάσταση. Η πήξη του αίματος ρυθμίζεται από δύο παραμέτρους: τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος και τις διαλυτές πρωτεΐνες του πλάσματος.

Οι διαταραχές της αιμόστασης που απαντούν στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), ή σε αυτούς που υποβάλλονται σε μεθόδους υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, όπως είναι η χρόνια αιμοκάθαρση (ΧΑ) ή η συνεχής φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (ΣΦΠΚ), είναι πολυπαραγοντικές και μπορεί να εκδηλωθούν με αιμορραγία ή θρομβοεμβολικά επεισόδια<sup>1</sup>.

Η ΧΝΝ χαρακτηρίζεται από σημαντικό αριθμό διαταραχών των αιμοπεταλίων (ΑΜΠ), των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC), καθώς και των παραγόντων πήξης. Στον υγιή, η ισορροπία μεταξύ των αντιπηκτικών παραγόντων και της αιμόστασης λειτουργεί υπέρ της δεύτερης παραμέτρου, ενώ στον ασθενή με ΧΝΝ επικρατούν οι εκδηλώσεις της αιμορραγικής διάθεσης ή της θρόμβωσης.



## ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Η αιμορραγία ως κλινική εκδήλωση της ΧΝΝ αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά από τον Giovan Batista Morgagni το 1764 και στη συνέχεια από τον R. Bright το 1827. Έκτοτε, περιγράφεται συχνά ως μία από τις κύριες επιπλοκές της ουραιμίας, η οποία σχετίζεται με τη βαρύτητα και τη διάρκεια της και βελτιώνεται με την αιμοκάθαρση. Παρόλα αυτά, η ίδια η αιμοκάθαρση έχει διαπιστωθεί ότι συμβάλλει στις διαταραχές της αιμόστασης.

Μετά την έναρξη της ΧΑ, η νοσηρότητα και η θνητότητα από την αιμορραγική διάθεση της ουραιμίας βελτιώθηκε σημαντικά. Εντούτοις, πολλές μελέτες περιγράφουν αυτόματες και απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΧΑ<sup>2,3</sup>.

Οι επιπλοκές που οφείλονται σε αιμορραγία έχουν μελετηθεί σε μεγαλύτερο βαθμό στους ασθενείς με ΧΝΝ<sup>4-8</sup>, σε σχέση με αυτές που οφείλονται σε αυξημένη ηπικτικότητα του αίματος και οι οποίες απαντούν ιδιαίτερα στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ΧΑ<sup>1,9</sup>. Η αιμορραγία στους ασθενείς με ΧΝΝ αποδίδεται σε διαταραχές της λειτουργικότητας των ΑΜΠ<sup>10</sup>. Η κλινική έκφραση των αιμορραγικών

## ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

- Εκχυμώσεις
- Πορφύρα
- Επίσταξη
- Αιμορραγία από την παρακέντηση της Α-Φ επικοινωνίας
- Επισκληρίδιο αιμάτωμα
- Αιμορραγία από τον οισοφάγο
- Αιμορραγία από το ΓΣ
- Αιματοουρία
- Αιμορραγία από τα ούλα
- Αίμαρθο
- Αιμάτωμα ορθού κοιλιακού μυός
- Αιμορραγία γεννητικών οργάνων
- Αιμοπεριτόναιο
- Αιμόπτυση
- Αιμορραγική περικαρδίτιδα
- Ενδοκράνια αιμορραγία
- Ενδοφθάλμια αιμορραγία
- Διάχυτη αιμορραγία βλεννογόνων
- Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία
- Τηλεαγγειεκτασία

εκδηλώσεων είναι ήπια, συνήθως εκδηλώνεται αυτόματα και χαρακτηρίζεται κυρίως από εκχυμώσεις, πορφύρα ή επίσταξη, ενώ η αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα (ΓΣ), το αιμοπερικάρδιο ή το υποσκληρίδιο αιμάτωμα απαντούν σε μικρότερη συχνότητα<sup>11</sup> (πίνακας 1).

Οι μεγάλες αιμορραγίες από το ΓΣ, οι οπισθοπεριτοναϊκές ή οι ενδοκρανιακές αιμορραγίες σπάνια εκδηλώνονται αυτόματα, αλλά συχνά αντανακλούν τη συνέπεια μιας παθολογικής διεργασίας. Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις της ΧΝΝ από τα διάφορα όργανα μειώθηκαν σημαντικά ή ελέγχονται καλύτερα μετά την ευρεία κλινική εφαρμογή της ΧΑ. Σε κάθε περίπτωση, η υποκείμενη αιτία της

αιμορραγικής διάθεσης παραμένει αδιάγνωστη και, για το λόγο αυτό, ασθενείς με ουραιμία οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση, δυντικά έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης βαριάς αιμορραγίας.

## ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Από τις αρχές της δεκαετίας του '80 οι Remuzzi και συν. (1982)<sup>12</sup>, με τις κλασικές πλέον μελέτες τους για την αιμόσταση στη ΧΝΝ, επεσήμαναν την πολυπαραγοντική φύση της διαταραχής των ΑΜΠ στην εκδήλωση ⇨

⇒ της αιμορραγίας, καθώς και τη συμμετοχή τους στην εμφάνιση της θρόμβωσης και της αθηροσκλήρωσης. Οι παρατηρήσεις αυτές στηρίχθηκαν στα αποτελέσματα κλινικών και πειραματικών μελετών, οι οποίες έδειξαν ότι η αυξημένη συγκέντρωση αραχιδονικού οξέος προκαλεί σημαντικά μικρότερη παραγωγή μαλονδιαλδεϋδης σε ΑΜΠ που λαμβάνονται από ασθενή με ουραιμία, σε σχέση με αυτά του υγιούς ατόμου. Αντίθετα, όταν χρησιμοποιήθηκαν μικρότερες συγκεντρώσεις αραχιδονικού οξέος ελήφθησαν διαμετρικά αντίθετα αποτελέσματα.

Εκτός από τα ΑΜΠ, στην εκδήλωση θρομβωτικών επιπλοκών στη ΧΝΝ συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες όπως: η μείωση της αντιπηκτικής ικανότητας της πρωτεΐνης C, η αυξημένη συχνότητα των αντιφωσφολιπιδικών (antiphospholipid, APL) αντισωμάτων και η αύξηση του ινωδογόνου<sup>13,14</sup>.

Από την άλλη πλευρά, λίγα είναι γνωστά όσον αφορά την υπερπηκτική κατάσταση που απαντά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΧΑ<sup>15</sup>.

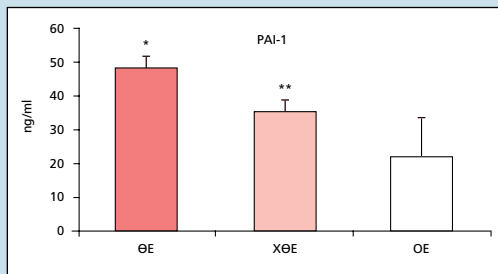
Οι θρομβωτικές επιπλοκές της ουραιμίας απαντούν συχνότερα στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ΧΑ και αφορούν κυρίως τις αρτηριοφλεβικές (Α-Φ) επικοινωνίες, όπως είναι για παράδειγμα η τοποθέτηση καθετήρα στην υποκλείδια φλέβα. Παρατηρούνται, επίσης, στις στεφανιαίες αρτηρίες, τα εγκεφαλικά αγγεία, τις φλέβες του αμφιβληστροειδούς και του πέους (πριαπισμός).

Οι διαταραχές της λειτουργίας των Α-Φ επικοινωνιών αποτελούν τη συχνότερη αιτία θνητότητας και εισαγωγής στο νοσοκομείο των ασθενών σε ΧΑ, ενώ ευθύνονται σε μεγάλο ποσοστό και για το αυξημένο κόστος νοσηλείας<sup>16</sup>.

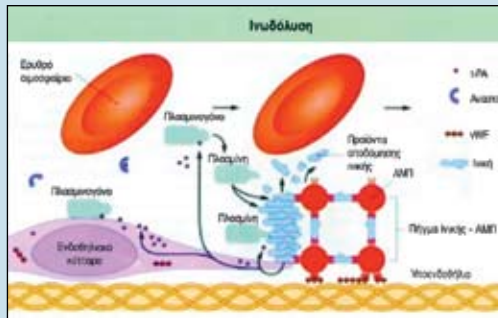
Η στάθμη στο πλάσμα της λιποπρωτεΐνης (α), ενός ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή (ΚΑ) νόσο, ανευρίσκεται σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε ΧΑ ή ΣΦΠΚ<sup>17</sup>.

Πρόσφατα, η χρήση της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης (ΕΡΟ), των περισσότερων βιοσυμβατών μεμβρανών, καθώς και όλες οι άλλες εξελίξεις στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΧΝΝ, έχουν βελτιώσει, προς το φυσιολογικότερο, το ουραιμικό περιβάλλον των ασθενών. Παρόλα αυτά, οι εξελίξεις αυτές θεωρούνται υπεύθυνες για την αύξηση των θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Οι επιδράσεις της ΕΡΟ στην αλληλεπίδραση ΑΜΠ-αγγείων του αίματος έχουν αποκαλύψει το δυνητικό ρόλο της υπερπηκτικότητας στους ασθενείς με ΧΝΝ.

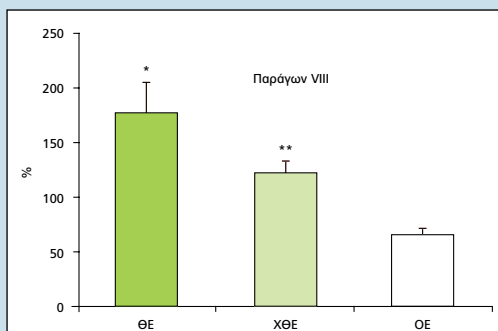
Δεδομένου ότι η συσσώρευση των ΑΜΠ παίζει βασικό ρόλο στο σχηματισμό του θρόμβου, οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγο-



**Εικόνα 1.** Απεικονίζεται η στάθμη του PAI-1 σε υγείς και σε ασθενείς με θρομβωτικές επιπλοκές (ΘΕ) και χωρίς ΘΕ (ΧΘΕ)<sup>21</sup>.



**Εικόνα 2.** Ινωδόλυση. Η σύνδεση της ινικής στο ενδοθηλιακό κύτταρο έχει ως συνέπεια την έκκριση του t-PA, ο οποίος μετατρέπει το ανενεργό πλάσμινογόνο σε πλάσμινη, η οποία στη συνέχεια διασπά το πήγμα της ινικής με επακόλουθο την επούλωση του αγγειακού τραύματος<sup>22</sup>.



**Εικόνα 3.** Απεικονίζονται οι μεταβολές της στάθμης του FVIII σε υγείς και σε ασθενείς με ΘΕ και ΧΘΕ<sup>21</sup>.

νες έχουν χρησιμοποιηθεί με ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του προβλήματος αυτού, για το οποίο απαιτούνται πλέον αποτελεσματικές θεραπείες.

## ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ ΣΤΗΝ ΟΥΡΑΙΜΙΑ

Η μελέτη της διαδικασίας της πήξης στην ουραιμία, παρουσιάζει ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον και περιλαμβάνει την περιγραφή της εσωτερικής και εξωτερικής οδού, τα φυσικά αντιπηκτικά, την ινωδόλυση, τα APL αντισώματα, τους διάφορους δείκτες βλάβης των ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς και της φλεγμονής.

Τα τελευταία χρόνια, οι μελέτες που διερευνούν τους μηχανισμούς της πήξης, στους

ασθενείς σε ΧΝΝ, έχουν στραφεί: α) στις διαταραχές της πήξης, β) στη σχέση που διέπει τις στάθμες των κυκλοφορούντων παραγόντων πήξης, της ινωδόλυσης και της θρομβοφιλίας, γ) στο ρόλο της βλάβης του ενδοθηλιακού κυττάρου στην υπερπηκτικότητα του αίματος και δ) στο ρόλο των APL αντισωμάτων στη θρόμβωση των αγγειακών προσπελάσεων.

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΙΝΩΔΟΥΣΗΣ

Μολονότι οι θρομβωτικές επιπλοκές της ουραιμίας είναι συχνές και έχουν μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό τα τελευταία χρόνια, ο μηχανισμός τους παραμένει άγνωστος. Αυτή η αδυναμία αποτελεί την Αχίλλειο πτέρνα της σύγχρονης αιμοκάθαρσης.

### Ινωδόλυση

Ο ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (αΡΤΤ), ο χρόνος προθρομβίνης και η θρομβίνη ανευρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα στην ουραιμία, ενώ το ινωδογόνο και ο παράγων (F) VIII:C, συνήθως, είναι αυξημένα. Από την άλλη πλευρά, οι κύριοι ανασταλτές της πήξης παρουσιάζουν μεταβολές. Μετρήσεις της στάθμης της αντιθρομβίνης III (ATIII) έχουν δώσει αντιφατικά αποτελέσματα, με τάση να είναι μειωμένη.

Η παρατήρηση αυτή, συνδυαζόμενη με τη μείωση της αντιπηκτικής δραστηριότητας της πρωτεΐνης C, τη φυσιολογική λιτική (amidolytic) δραστηριότητα της πρωτεΐνης C και τη μείωση της πρωτεΐνης S, είναι πιθανό να συμβάλλουν στην επιβάρυνση της θρομβωτικής τάσης<sup>13,18</sup>. Η θρομβίνη αναπαράγεται σε συνεχή βάση, όπως φαίνεται από την αύξηση της στάθμης του συμπλέγματος θρομβίνης-ATIII, των D-dimers και του ινωδοπεπτιδίου A.

Η μείωση της ινωδόλυσης, όπως εκφράζεται από την αυξημένη στάθμη στο πλάσμα του αναστολέα των ενεργοποιητών του πλάσμινογόνου-1 (PAI-1) (εικόνα 1), πυροδοτεί στη συνέχεια όλες τις διεργασίες που οδηγούν στο σχηματισμό πλάσμινης, ενός ενζύμου το οποίο δυνητικά μπορεί να καταλύει τη διάλυση του πηγματος.<sup>15,19</sup>

Ανεπαρκής έκκριση του ιστικού ενεργοποιητή του πλάσμινογόνου (t-PA) στην ουραιμία μπορεί να προλάβει τη λύση του πηγματος<sup>20</sup> (εικόνα 2). Η χορήγηση της 1-διαμινο-8-D-αργινίνης-βαζοπρεσίνης (DDAVP) προκαλεί όχι μόνο έκκριση του παράγοντα von Willebrand (vWF) από το ενδοθήλιο, αλλά και αύξηση της προσκόλλησης των ΑΜΠ στο αγγειακό τοίχωμα, ενώ αποτελεί και σταθερό ερέθισμα της ινωδόλυσης. Είναι, επίσης, γνωστό ότι η έκκριση του t-PA από το ενδοθήλιο είναι

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ**

Αιμοστατικοί παράμετροι	Αιμοκάθαρση	
	ΠΡΟ	ΜΕΤΑ
Χρόνος ροής	Παρατεταμένος	Μερική βράχυνση
Αριθμός ΑΜΠ	Φυσιολογικός ή μειωμένος	Ελαφρά μείωση
Προσκολλητικότητα ΑΜΠ	Μειωμένη	Μερική διόρθωση
B-Θρομβογλοβουλίνη	Αυξημένη	Μεγαλύτερη αύξηση
PF4	Φυσιολογικός, Αυξημένος	
Δραστηριότητα vWF	Υψηλή	
Αντιγόνο vWF	Υψηλή	Μεγαλύτερη αύξηση
Θρομβομοντουλίνη	Υψηλή	Μεγαλύτερη αύξηση
Ινωδογόνο	Υψηλό	
Δραστηριότητα προθρομβίνης	Χαμηλή	
Αντιγόνο προθρομβίνης	Φυσιολογικό	
Δραστηριότητα παράγοντα VII	Φυσιολογική, αυξημένη	
Αντιγόνο παράγοντα VII	Χαμηλό	
Δραστηριότητα παράγοντα VIII	Φυσιολογική	
Δραστηριότητα παράγοντα IX	Χαμηλή	
Αντιγόνο παράγοντα IX	Υψηλή	
Δραστηριότητα παράγοντα X	Χαμηλή	
Αντιγόνο παράγοντα X	Φυσιολογική	
Δραστηριότητα παράγοντα XI	Φυσιολογική	
Δραστηριότητα παράγοντα XII	Χαμηλή	
Αντιγόνο παράγοντα XIII	Φυσιολογική	
Ινονεκτίνη	Φυσιολογική	
Δραστηριότητα αντιθρομβίνης III	Χαμηλή	
Αντιγόνο αντιθρομβίνης III	Χαμηλή	
Αντιπηκτική δραστηριότητα πρωτεΐνης C	Χαμηλή, φυσιολογική	Αυξημένη
Αντιγόνο Πρωτεΐνης C	Φυσιολογική	
Ελεύθερη πρωτεΐνη S	Χαμηλή	
Ολική πρωτεΐνη S	Υψηλό	
Οδός αναστολέα TF	Υψηλή	
Κλάσμα Προθρομβίνης 1+2	Υψηλό	
Ινοπεπίδιο A	Υψηλό	
TAT	Υψηλό	
D-Dimer	Υψηλό	
Ινωδολυτική δραστηριότητα	Χαμηλή	Αυξημένο
Δραστηριότητα πλάσμινογόνου	Χαμηλό, Φυσιολογική	
Αντιγόνο πλάσμινογόνου	Χαμηλό	
Δραστηριότητα t-PA	Χαμηλή, Φυσιολογική	Αυξημένο
Αντιγόνο t-PA	Φυσιολογικό, Υψηλό	Αυξημένο
Δραστηριότητα PAI-I	Φυσιολογική, Υψηλή	Φυσιολογικό
Αντιγόνο PAI-I	Φυσιολογικό	
PAI-3	Χαμηλό	Αυξημένο
Αντιγόνο u-PA	Φυσιολογικό	
Δραστηριότητα α2-αντιπλάσμινης	Χαμηλή, Φυσιολογική	
Αντιγόνο α2-αντιπλάσμινης	Φυσιολογικό	
Λιποπρωτεΐνη (α)	Υψηλή	
ΙνοπεπίδιοΒβ15-42	Υψηλό	
Σύμπλεγμα πλάσμινης-αντιπλάσμινης	Υψηλό	

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΕΤΕΧΟΥΝ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΣΤΗ ΧΝΝ**

- Δυσλειτουργία των ΑΜΠ
- Διαταραχή της αλληλεπίδρασης ΑΜΠ-αγ-γείων
- Αναιμία
- Διαταραχή παραγωγής NO
- Φάρμακα

δραστηριότητας του PAI-1, τόσο στη ΧΝΝ, όσο και μετά τη συνεδρία της αιμοκάθαρσης<sup>24,25</sup>.

Τα ευρήματα αυτά εκφράζουν πιθανώς μια ινωδολυτική απάντηση δευτεροπαθή στην εναπόθεση ινικής, η οποία μπορεί να συμβαίνει, επίσης, αν η ινωδολυτική δραστηριότητα στο σύνολό της κατασταλεί. Οι διαταραχές της πήξης ή της ινωδόλυσης αποκαθίστανται μερικώς με την αιμοκάθαρση<sup>26</sup>, παρόλ' αυτά προδιαθέτουν τον ουραιμικό ασθενή στην εκδήλωση θρόμβωσης παρά αιμορραγίας. Ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η διαπίστωση ότι η στάθμη της πρωτεΐνης C και του συμπαραγόντά της S μειώνεται σημαντικά μετά τη χορήγηση ΕΡΟ. Το εύρημα αυτό είναι δυνατό να συμβάλει στην αύξηση του κινδύνου αγγειακής θρόμβωσης στους ασθενείς που λαμβάνουν ΕΡΟ.

Οι διαταραχές της ινωδόλυσης σχετίζονται αιτιολογικά με τη θρόμβωση, καθώς επίσης και με την αθηροσκλήρωση σε πολλές καταστάσεις. Η παρατήρηση αυτή ερμηνεύει το ενδιαφέρον που παρατηρείται στη μελέτη της ινωδόλυσης σε ασθενείς με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε ΧΑ. Τα αποτελέσματα των μελετών δεν είναι πάντοτε σαφή<sup>1,27,28</sup>.

Σε ασθενείς σε ΧΑ, οι οποίοι ευρίσκονται σε κίνδυνο για την εκδήλωση ΚΑ επιπλοκών και αγγειακών θρομβώσεων, μελετήθηκαν πριν και μετά την αιμοκάθαρση διάφορες πρωτεΐνες της πήξης ανασταλτικές και ινωδολυτικές (πίνακας 2). Διαπιστώθηκε ότι, παρά τη διαφυγή μέσω του φίλτρου, η δραστηριότητα του FIX στο πλάσμα, του vWF και η συκέντρωση του ινωδογόνου μειώθηκαν μετά την αιμοκάθαρση, ενώ οι άλλες παράμετροι της πήξης παρουσίασαν μικρή μεταβολή<sup>1</sup>.

**ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΣΤΗ ΧΝΝ**

Τα τελευταία 25 χρόνια έχει περιγραφεί σημαντικός αριθμός διαταραχών της πήξης στους ασθενείς με ΧΝΝ, πλην όμως η ακριβής φύση της αιμορραγίας δεν είναι ακόμη γνωστή.

ανεπαρκής στην ουραιμία μετά τη χορήγηση DDAVP.

Δεδομένου ότι η πρωτεΐνη C αδρανοποιεί τον ανασταλτή του t-PA (PAI), ανεπάρκεια της δραστηριότητας της πρωτεΐνης C είναι δυνατό να περιορίσει την ήδη ανεπαρκή ινωδόλυση.

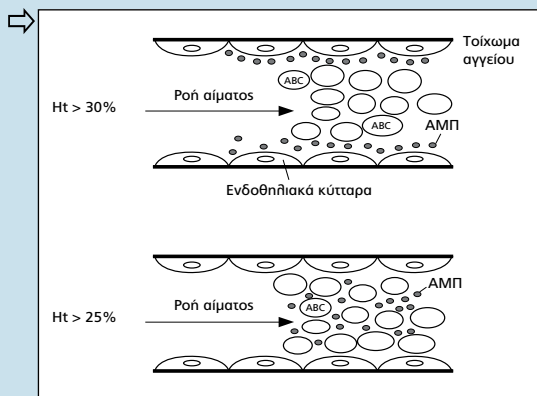
Επιπρόσθετα, η στάθμη των FVIII και FVII ανευρίσκεται αυξημένη στο πλάσμα (εικόνα 3), ενώ εκείνη του ενεργοποιημένου FXIIa είναι σταθερά χαμηλή. Σημειώνεται ότι η στάθμη της πρωτεΐνης C, της ATIII και του πλάσμινογόνου συχνά ανευρίσκονται χα-

μηλές. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν ότι στη ΧΝΝ υφίσταται υπερπηκτική κατάσταση. Όσον αφορά δε το ινωδολυτικό σύστημα, υπάρχουν αντιφατικά αποτελέσματα. Οι αρχικές μελέτες έχουν περιγράψει μείωση της ινωδολυτικής δραστηριότητας, απόλυτη ή σχετική, ανάλογα με την έκταση της ενεργοποίησης της πήξης.

Άλλες μελέτες διαπίστωσαν, αντίθετα, ενεργοποίηση της ινωδόλυσης στην ουραιμία με αύξηση του συμπλέγματος πλάσμινης-αντιπλάσμινης και των προϊόντων αποδόμησης του ινωδογόνου και της ινικής<sup>23</sup>, μείωση της







**Εικόνα 4.** Επίδραση της αναιμίας στην αιμόσταση. Σε ροή του αίματος στα αγγεία με σχετικά φυσιολογικό Ht >30%, τα RBC καταλαμβάνουν το κέντρο του αγγείου, ενώ τα ΑΜΠ την περιφέρεια, σε επαφή με την επιφάνεια του ενδοθηλίου. Αυτή είναι η ιδανική σχέση, για την αλληλεπίδραση ΑΜΠ-ενδοθηλιακού κυττάρου και το σχηματισμό θρόμβου από ΑΜΠ. Παρουσία αναιμίας με Ht < 25%, όπως συμβαίνει σε ασθενείς με ΧΝΝ, τα RBC και τα ΑΜΠ διασπείρονται κατά τη ροή του αίματος στο αγγείο και δημιουργούν μια κατάσταση η οποία δεν είναι ιδανική για την πρωτοπαθή αιμόσταση

#### ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΦΑΣΕΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΑΜΠ ΣΤΗ ΧΝΝ

##### • Προσκόλληση

- ↓ Προσκόλλησης ΑΜΠ in vivo
- ↓ Προσκόλλησης ΑΜΠ in vitro

##### • Έκκριση

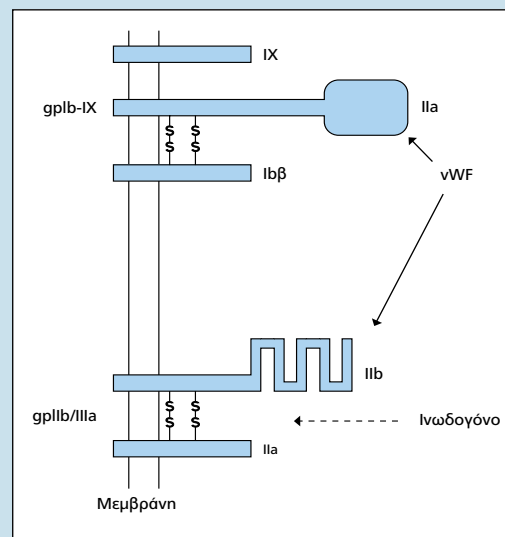
- ↓ Παραγωγής gblb
- Σημαντική ↓ παραγωγής vWF
- ↓ Κοκκίων: ADP, Σεροτονίνη

##### • Συσσώρευση

- Διαταραχή συσσώρευσης, σε απάντηση σε 1 [ADP, Αραχιδονικού, Επινεφρίνης, θρομβίνης, κολλαγόνου]

##### • Έκφραση προπηκτικής δραστηριότητας

- ↓ TA<sub>2</sub> σε απάντηση σε θρομβίνη
- ↓ PF<sub>3</sub>
- ↓ [Ca<sup>2+</sup>] στο κυτταρόσωμα και 1 του cAMP



**Εικόνα 6.** Σχηματική απεικόνιση των gplb και gplIb/IIIa στην επιφάνεια των ΑΜΠ. Φαίνονται, επίσης, οι θέσεις σύνδεσης με τον vWF και το ινωδογόνο<sup>40</sup>.

ροής και της κλινικά έκδηλης αιμορραγίας στη ΧΝΝ<sup>4</sup>.

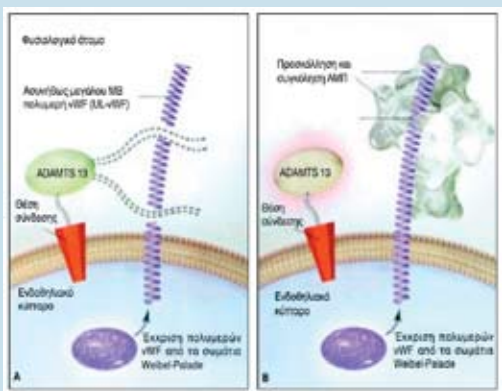
Επιπλέον, οι παράγοντες της πήξης δεν παρουσιάζουν αξιοσημείωτες μεταβολές, ενώ το σύστημα ινωδόλυσης δε φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά. Εντούτοις, τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι φυσικοί ανασταλτές (natural inhibitors) της πήξης έχουν τροποποιηθεί στην ουραιμία. Η ΑΤΙΙΙ είναι αυξημένη, ενώ η αντιπηκτική δραστηριότητα της πρωτεΐνης C είναι μειωμένη, διαταραχή που οφείλεται σε έναν ανασταλτή ο οποίος παρεμβαίνει με τις αντιπηκτικές του ιδιότητες στην ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C<sup>13</sup>.

Παράλληλα, έχουν μελετηθεί και αναγνωρισθεί οι επιδράσεις της υπερिनωδογοναιμίας, της αύξησης του PAI-1, η αδυναμία έκκρισης ή αναστροφής του t-PA, η αυξημένη επίπτωση των APL αντισωμάτων, καθώς και η έκθεση του αγγειακού δένδρου στη δράση της υπερομοκυστεϊναιμίας και της αύξησης του οξειδωτικού stress. Συνέπεια όλων αυτών των διαταραχών θεωρούνται η θρόμβωση της Α-Φ επικοινωνίας, καθώς και η καλσιφύλαξη. Επιπλέον, η αθηροσκληρωτική νόσος, η οποία αποτελεί την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με ΧΝΝ, φαίνεται ότι επιδεινώνεται κάτω από τη συνδυασμένη δράση μερικών από τους πιο πάνω παράγοντες<sup>31</sup>.

#### Διαταραχές της λειτουργίας των ΑΜΠ

Κάθε φάση της λειτουργίας των ΑΜΠ, όπως είναι η προσκόλληση, η συσσώρευση, η έκφραση της προπηκτικής τους δραστηριότητας και η συστολή του θρόμβου, φαίνεται ότι είναι διαταραγμένη στους ασθενείς με ουραιμία<sup>32</sup> (πίνακας 4).

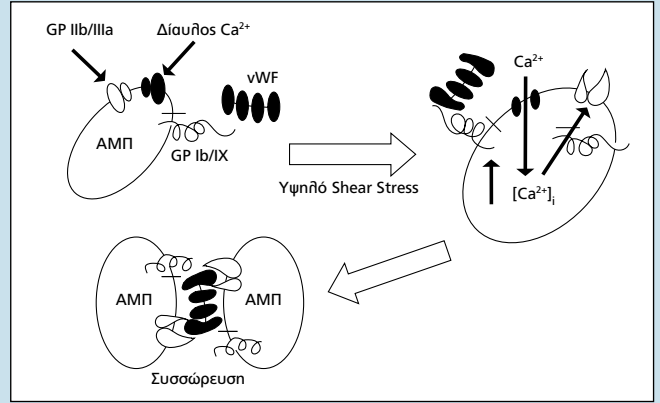
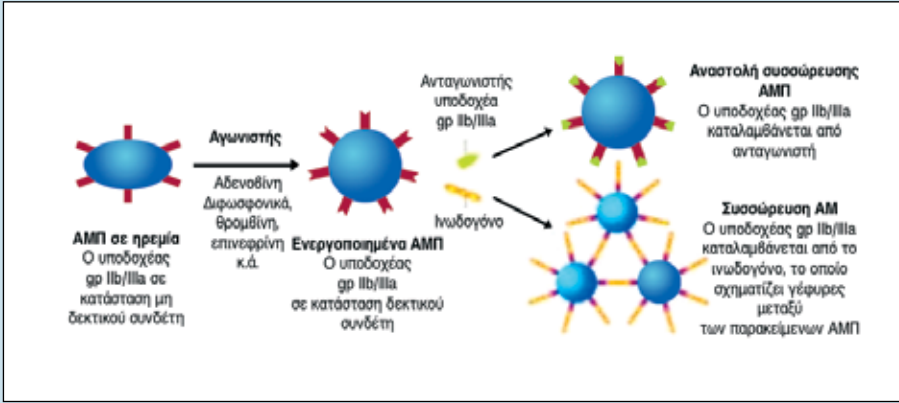
Μολονότι ο αριθμός των ΑΜΠ κυμαίνεται



**Εικόνα 5.** Σχεδιαγραμματική απεικόνιση της σχέσης μεταξύ απουσίας της δραστηριότητας του ADAMTS 13 in vivo, της αυξημένης συσσώρευσης των ΑΜΠ και της ΤΤΡ. Α) Σε φυσιολογικά άτομα, το μόριο του ADAMTS 13 (η μεταλλοπρωτεΐνη που διασπά τον vWF) προσκολλάται στη θέση σύνδεσής του στην επιφάνεια του ενδοθηλιακού κυττάρου και διασπά το πολυμερές του vWF, μετά την έκκρισή του από το ενδοθηλιακό κύτταρο. Τα μικρά μόρια του vWF, που σχηματίζονται μετά τη διάσπαση των πολυμερών, δεν προσκολλώνται στο ενδοθηλιακό κύτταρο και δεν προκαλούν συσσώρευση των ΑΜΠ, κατά τη διάρκεια φυσιολογικής ροής του αίματος. Ο ADAMTS 13 είναι δυνατό να προσκολληθεί στην επιφάνεια του ενδοθηλιακού κυττάρου με δύο τρόπους: είτε με τη χρήση της περιοχής που μοιάζει με τη θρομβοσπονδίνη-1, είτε με τη συνέχεια αργινίνη, γλυκίνη, ασπαρτάση (RDG). Β) Η απουσία ή η μείωση της δραστηριότητας του ADAMTS 13 σε ασθενείς με ΤΤΡ προλαβαίνει τη διάσπαση των πολυμερών του vWF, τα οποία προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και προκαλούν τη συσσώρευση των ΑΜΠ. Συγγενής ανεπάρκεια της δραστηριότητας του ADAMTS 13 ή επίκτητη διαταραχή (όπως αυτή που προκαλούν τα αυτοαντισώματα, ή μεταβολές στην παραγωγή ή επιβίωση των πρωτεϊνών) είναι δυνατό να οδηγήσουν σε ΤΤΡ. Στοιχεία τα οποία είναι δυνατό να παρέμβουν στην προσκόλλησή του ADAMTS 13 στο ενδοθηλιακό κύτταρο (όπως είναι η κατάληψη των υποδοχέων του ADAMTS 13 από αυτοαντισώματα) μπορεί να προκαλέσουν ΤΤΡ σε ασθενείς με φυσιολογική δραστηριότητα του ADAMTS 13.

Οι πρωτοπαθείς διαταραχές που συμβάλλουν στην πρόκληση αιμορραγίας στη ΧΝΝ περιλαμβάνουν: α) την αναιμία, β) τη βλάβη του τοιχώματος των αγγείων και γ) τις διαταραχές των ΑΜΠ.

Παρά το γεγονός ότι τα αίτια της αιμορραγικής διάθεσης στην ουραιμία δεν είναι γνωστά, έχει υποστηριχθεί η πολυπαραγοντική φύση αυτών. Ενώ οι διαταραχές των παραγόντων της πήξης, οι μεταβολές του ινωδολυτικού συστήματος και οι βλάβες του αγγειακού τοιχώματος δίνουν αντιφατικά αποτελέσματα, η δυσλειτουργία των ΑΜΠ αποτελεί τη διαταραχή η οποία περιγράφεται σταθερά (πίνακας 3). Η κύρια αιτία της αιμορραγικής διάθεσης αφορά στην πρωτοπαθή αιμόσταση (αντίδραση ΑΜΠ-ΑΜΠ και ΑΜΠ-αγγειακού τοιχώματος)<sup>29</sup>. Η βλάβη της πρωτοπαθούς αιμόστασης στην ουραιμία χαρακτηρίζεται από δυο σταθερά εκδηλούμενες διαταραχές: τη μειωμένη προσκόλληση των ΑΜΠ στο τοίχωμα των αγγείων και τη διαταραχή του χρόνου ροής (Skin bleeding time). Στο πλαίσιο αυτό, η μείωση της μάζας των RBC ή η αύξηση της διαμέτρου του αυλού των αγγείων (κάτω από την επίδραση της αγγειοδιασταλτικής δράσης της προστακυκλίνης και του NO) μειώνει την περιφερική διασπορά των ΑΜΠ και την επαφή τους με το τοίχωμα των αγγείων (εικόνα 4). Ο χρόνος ροής εξαρτάται από τον αριθμό και τη λειτουργικότητα των ΑΜΠ, την ακεραιότητα του ενδοθηλιακού κυττάρου και τον αιματοκρίτη (Ht) και αποτελεί τον καλύτερο δείκτη μέτρησης της πρωτοπαθούς αιμόστασης<sup>30</sup>. Έχει διαπιστωθεί ακόμα ότι υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της παράτασης του χρόνου



**Εικόνα 7.** Συνοπτική θεώρηση των διεργασιών που οδηγούν σε ενεργοποίηση και συσσώρευση, καθώς και σε αναστολή της συσσώρευσης των ΑΜΠ από τους ανασταλτές των υποδοχέων της gpIIb/IIIa. Η ενεργοποίηση των ΑΜΠ συνεπάγεται μεταβολές στο σχήμα τους, καθώς και μετασχηματισμό του gpIIb/IIIa υποδοχέα μετατρέποντάς τον από μη δεκτικό σε δεκτικό συνδέτη. Ο τελευταίος συνδέεται με το μόριο του ινωδογόνου, το οποίο σχηματίζει γέφυρες μεταξύ των παρακείμενων ΑΜΠ και διευκολύνει τη συσσώρευσή τους. Οι αναστολείς των υποδοχέων της gpIIb/IIIa, συνδέονται με τον υποδοχέα gpIIb/IIIa, αναστέλλουν τη σύνδεση του ινωδογόνου και παρεμποδίζουν τη συσσώρευση των ΑΜΠ<sup>41</sup>.

**Εικόνα 8.** Σχηματική απεικόνιση του προτεινόμενου μηχανισμού συσσώρευσης των ΑΜΠ με την επίδραση του shear stress. Η σύνδεση του πολυμερούς μορίου του vWF με τον υποδοχέα gpIb, σε καταστάσεις υψηλού shear stress, πυροδοτεί το άνοιγμα των διαμεμβρανικών διαύλων Ca<sup>2+</sup>, με συνέπεια την είσοδό του στο εσωτερικό των ΑΜΠ. Η αύξηση της ενδοκυττάριας [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> ενεργοποιεί διεργασίες που οδηγούν σε λειτουργικές μεταβολές του υποδοχέα gpIIb/IIIa, οι οποίες τον καθιστούν ικανό να συνδεθεί με τον vWF, διαδικασία που ευνοεί τη συσσώρευση των ΑΜΠ<sup>44</sup>.

στα φυσιολογικά επίπεδα στους ασθενείς με ουραιμία, είναι σημαντικά μικρότερος σε σχέση με υγιείς εθελοντές, γεγονός που δείχνει υπερκατανάλωση με ανεπαρκή παραγωγή τους<sup>33</sup>. Εάν ο αριθμός των ΑΜΠ είναι μειωμένος ή αυξημένος στη ΧΝΝ αποτελεί αντικείμενο μελέτης. Η λειτουργικότητά τους όμως παρουσιάζει σημαντικές μεταβολές που περιλαμβάνουν μείωση της συγκέντρωσης του ADP και της σεροτονίνης, διαταραχή στο μηχανισμό παραγωγής και απελευθέρωσης της πρωτεΐνης των α-κοκκίων και της β-θρομβοσφαιρίνης (β-TG), αύξηση του cAMP και μείωση της παραγωγής της A<sub>2</sub> θρομβοξάνης (TXA<sub>2</sub>). Μείωση της έκκρισης ATP, σε επίπεδα μικρότερα του φυσιολογικού εκφράζει διαταραχή στην παραγωγή των κοκκίων<sup>34</sup>.

Από την άλλη μεριά, πολλοί ερευνητές διαπίστωσαν ότι η συσσώρευση των ΑΜΠ είναι κατεσταλμένη στη ΧΝΝ, ενώ άλλοι παρουσίασαν ενδείξεις αυξημένης συσσώρευσης<sup>10,33</sup>. Σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε ΧΑ και παρουσίαζαν υπερτριγλυκεριδαίμια και σημαντική αύξηση της στάθμης των VLDL, η συσσώρευση των ΑΜΠ in vitro, μετά διέγερση με ADP και επινεφρίνη, βρέθηκε αυξημένη<sup>35</sup>.

Σε πλάσμα ασθενών με ουραιμία, πτωχό σε ΑΜΠ, διαπιστώθηκε αυξημένη συγκέντρωση β-TG με φυσιολογικές τιμές για τον παράγοντα 4 των ΑΜΠ (PF4). Είναι γνωστό ότι η β-TG και ο PF4 αποτελούν δυο ειδικές πρωτεΐνες που εκκρίνονται από τα α-κοκκία στις ίδιες ποσότητες κατά την ενεργοποίηση των ΑΜΠ. Παρόλο αυτά, ο PF4 προσλαμβάνεται, αμέσως μετά την έκκρισή του, από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία εμφανίζουν ειδικές θέσεις σύνδεσης, ενώ η κυκλοφορούσα β-TG αποκαθαίρεται από τα σωληναριακά κύτταρα ως πρωτεΐνη των σωληναρίων. Συνεπώς, η αύξηση της

στάθμης της β-TG στο πλάσμα ουραιμικών ασθενών εκφράζει αύξηση της έκκρισής της από την κατανάλωση των ΑΜΠ στο πλάσμα ή αδυναμία των νεφρών να την αποκαθαίνουν. Η ΣΦΚ και η ΧΑ φαίνεται ότι αποκαθιστούν μερικώς τη δυσλειτουργία των ΑΜΠ (πίνακας 2) και βελτιώνουν την αιμορραγική διάθεση, πιθανώς γιατί απομακρύνουν ουσίες που διαταράσσουν την ακεραιότητά τους, ή που συνδέονται με τους υποδοχείς τους.

**Διαταραχή της αλληλεπίδρασης των ΑΜΠ**

Τα δεδομένα που αφορούν στην αλληλεπίδραση των ΑΜΠ είναι αντιφατικά. Αυτά περιλαμβάνουν ελλειμματική συσσώρευσή τους, ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα και μειωμένη παραγωγή TXA<sub>2</sub>, ως απάντηση σε ενδογενές και εξωγενές ερέθισμα, η οποία δε διορθώνεται με χορήγηση θρομβίνης. Επιπλέον, σε υποπληθυσμό ασθενών με ουραιμία, η χορήγηση του παράγοντα ενεργοποίησης των ΑΜΠ (Platelet activating factor, PAF) δημιουργεί προσωρινή αναστολή της συσσώρευσής τους, η οποία αποδίδεται στη μειωμένη ικανότητά τους να συνθέτουν TXA<sub>2</sub> ως απάντηση στον PAF. Αυτή η διαταραχή είναι ανεξάρτητη της παρουσίας στο πλάσμα και πιθανώς οφείλεται στη μειωμένη ικανότητα των ΑΜΠ να παράγουν TXA<sub>2</sub>.

**Διαταραχή της προσκόλλησης των ΑΜΠ**

Η προσκόλληση των ΑΜΠ είναι η λειτουργία της αλληλεπίδρασής τους με τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η προσκόλληση εξαρτάται από τον vWF, τους υποδοχείς της μεμβράνης των ΑΜΠ, την ινονεκτίνη και παράγοντες των RBC, στους οποίους περιλαμβάνεται το

μέγεθος, η συγκέντρωση και η διατήρηση της μορφολογίας τους.

Αιμοπετάλια από ορό ασθενών με ουραιμία παρουσιάζουν διαταραχή της προσκόλλησης in vivo<sup>36</sup>, η οποία οφείλεται στην αδυναμία αλληλεπίδρασης του vWF με τη γλυκοπρωτεΐνη (gp) Ib, η οποία λειτουργεί ως υποδοχέας<sup>37</sup>.

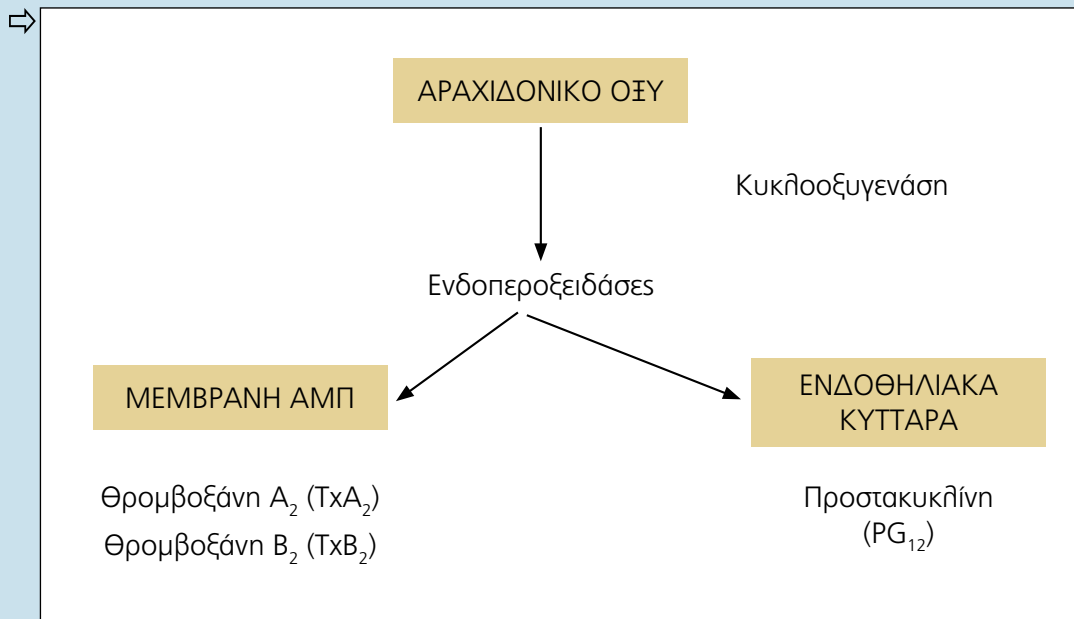
Δεδομένου ότι η δομή του gpIb είναι φυσιολογική στην ουραιμία, το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει στραφεί στη μελέτη του vWF. Το ενδοθηλιακό κύτταρο παράγει, ως γνωστόν, φυσιολογικά μόρια του vWF. Έχει διαπιστωθεί ότι στην ουραιμία η στάθμη του vWF και του FVIII είναι φυσιολογική ή αυξημένη. Τα αυξημένα επίπεδα των παραγόντων αυτών μπορεί να οφείλονται σε παρατεταμένη και μεγάλου βαθμού βλάβη του ενδοθηλίου ή σε επαναλαμβανόμενη ενεργοποίηση των ΑΜΠ κατά την αιμοκάθαρση.

Λειτουργικές μελέτες του vWF, με προσδιορισμό της δραστηριότητας της ristocetin, έδειξαν ότι αυτή είναι μειωμένη στην ουραιμία. Στο πλάσμα ο vWF κυκλοφορεί ως πολυμερές (εικόνα 5), μορφή η οποία είναι απαραίτητη για την αλληλεπίδραση με τα ΑΜΠ. Στον ορό ασθενών με ΧΝΝ έχει διαπιστωθεί η παρουσία διαταραγμένου μορίου του vWF, με μειωμένα ή ανύπαρκτα ποσά του πολυμερούς vWF<sup>38</sup>.

Παρόλο που η δομική και λειτουργική διαταραχή του μορίου του vWF δεν ανευρίσκεται σταθερά στην ουραιμία, η χορήγηση κρουοζήματος ή δεσμοπρεσίνης (DDAVP), παραγόντων που αυξάνουν τη στάθμη του vWF, αποκαθιστά το χρόνο ροής στους ασθενείς<sup>39</sup>.

**Διαταραχή του υποδοχέα των ΑΜΠ**

Βασικό ρόλο στο σχηματισμό αιμοπετα- ➔



**Εικόνα 9.** Μεταβολισμός αραχιδονικού οξέος και σύνθεση PG στη μεμβράνη των ΑΜΠ και στο ενδοθηλιακό κύτταρο των αγγείων. Σε ουραιμικό περιβάλλον η ισορροπία μετακινείται με μείωση της παραγωγής της ΤΧ των ΑΜΠ και αύξηση της παραγωγή της προστακυκλίνης των αγγείων.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ (ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ) ΤΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ ΤΩΝ ΑΜΠ ΠΟΥ ΜΕΤΕΧΟΥΝ ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗ ΤΟΥΣ

Υποδοχείς	Συνδέτης	Δράση που εξαρτάται από τους υποδοχείς	Συνέχεια αμινοξέων που αναγνωρίζει
<b>Ιντεκρίνες</b>			
$\alpha_2\beta_1$ (gpIa/IIa)	Κολλαγόνο	Προσκόλληση	DGEA*
$\alpha_5\beta_1$ (gpIc/IIa)	Ινονεκτίνη	Προσκόλληση	RGD
$\alpha_6\beta_1$	Λαμινίνη	Προσκόλληση	Δεν προσδιορίστηκε
$\alpha_{IIb}\beta_3$ (gpIIb/IIa)	Ινωδογόνο	Συσσώρευση	KQAGDV ή RGD
	Ινονεκτίνη		RDG*
	vWF		RDG
	Βιτρονεκτίνη		RDG
	RDG		RDG
$\alpha_v\beta_3$	Βιτρονεκτίνη	Προσκόλληση	RDG
	Ινωδογόνο		RDG
	Ινωδογόνο		RDG
	Ινονεκτίνη		RDG
	vWF		RDG
<b>Μη Ιντεκρίνες</b>			
Γλυκοπρωτεΐνη Ib	vWF	Προσκόλληση	Δεν προσδιορίστηκε
Γλυκοπρωτεΐνη Ib	Θρομβοσπονδίνη	Προσκόλληση	CSVTCG
	Κολλαγόνο		?

λιακού θρόμβου, στη θέση βλάβης του αγγείου, παίζουν τέσσερις πρωτεΐνες, δύο από τις οποίες λειτουργούν ως μόρια προσκόλλησης (το ινωδογόνο και ο vWF) και δύο ως υποδοχείς των ΑΜΠ (η γλυκοπρωτεΐνη (gp) Ib και το σύμπλεγμα gpIIb/IIIa). Η σύνδεση του vWF με τον υποδοχέα gpIb-IX είναι βασικής σημασίας για τη φυσιολογική προσκόλληση των ΑΜΠ.

Ο υποδοχέας gpIb-IX είναι ένα σύμπλεγμα γλυκοπρωτεΐνης που απαντά στην επιφάνεια της μεμβράνης των ΑΜΠ (εικόνα 6). Είναι ένα ετεροδιμερές που αποτελείται από δυο αλυσίδες: την  $\alpha$ -αλυσίδα, η οποία περιέχει τις θέσεις σύνδεσης με τον vWF και τη  $\beta$ -

αλυσίδα. Με μια άλλη γλυκοπρωτεΐνη της μεμβράνης του ΑΜΠ των gpIX σχηματίζει το σύμπλοκο gpIb-IX, το οποίο αποτελεί τον υποδοχέα για την πρόσδεση των ΑΜΠ σε καταστάσεις υψηλού shear stress, όπως αυτές που αναπτύσσονται στην αρτηριακή κυκλοφορία.

Το σύμπλεγμα της gpIIb/IIIa αποτελείται από δύο υπομονάδες, την  $\alpha$  και τη  $\beta$ , οι οποίες εξαρτώνται από το  $Ca^{2+}$  (εικόνα 6). Η gpIIb/IIIa ανήκει στις  $\beta_3$ -ιντεκρίνες (πίνακας 5), οι οποίες αποτελούν υποδοχείς προσκόλλησης και αναγνωρίζουν τα τριπεπτιδία που περιέχουν τη συνέχεια Arg-Gly-Asp (RGD).

Η σύνδεση των μορίων αυτών είναι φυσι-

ολογική στην ουραιμία, πλην όμως ο ολικός αριθμός των gpIb υποδοχέων είναι μειωμένος, ενώ ο vWF φαίνεται ότι είναι λειτουργικός και δομικά φυσιολογικός. Η μείωση του αριθμού των υποδοχέων gpIb-IX συνοδεύεται από αυξημένη στάθμη στον ορό ενός παράγοντα, της διαλυτής γλυκοκαλσινης (αποτελεί διαλυτό πρωτεολυτικό κλάσμα της gpIb), που οφείλεται πιθανόν στην πρωτεολυτική βλάβη της gpIb στη μεμβράνη. Η φυσιολογική έκφραση αυτού του υποδοχέα στην επιφάνεια των ΑΜΠ και η μείωση του συνολικού αριθμού τους ευθύνονται για την ανακατανομή τους από την ενδοαιμοπεταλιακή δεξαμενή σε εκείνη της επιφάνειας των ΑΜΠ.

Διέγερση των ΑΜΠ με αγωνιστή οδηγεί στο σχηματισμό του συμπλέγματος gpIIb/IIIa, ενός υποδοχέα ο οποίος μετέχει στη συσσώρευση των ΑΜΠ (εικόνα 7).

Από την άλλη πλευρά, ΑΜΠ από ασθενή με ουραιμία παρουσιάζουν διαταραχή της λειτουργίας του υποδοχέα gpIIb/IIIa, όπως φαίνεται από την ελλειμματική σύνδεση του ινωδογόνου με τον vWF<sup>40,42</sup>. Οι ενδείξεις λειτουργικού ελλείμματος στην αλληλεπίδραση του vWF με τον υποδοχέα gpIIb/IIIa γίνονται αντιληπτές παρουσία υψηλού shear stress και μπορεί να συμβάλλουν στην ελλειμματική προσκόλληση των ΑΜΠ<sup>43</sup>. Η διαταραχή αυτή αποκαθίσταται με την εφαρμογή της αιμοκάθαρσης, γεγονός που υποσημαίνει το ρόλο των ουραιμικών τοξινών στη δυσλειτουργία των ΑΜΠ στην ουραιμία. Η μείωση της ικανότητας σύνδεσης του gpIIb/IIIa μπορεί να οφείλεται επίσης και στην κατάληψή του από κλάσματα του ινωδογόνου που απαντούν στην ουραιμία. Η διαταραχή της ενεργοποίησης του gpIIb/IIIa στην ουραιμία μπορεί να εξηγήσει και τη μειωμένη ικανότητα συσσώρευσης των ΑΜΠ, καθώς και τη μείωση της προσκόλλησης που εξαρτάται από τον vWF και το σχηματισμό του θρόμβου<sup>43</sup>.

Η κατανόηση του μηχανισμού λειτουργίας του shear stress γίνεται αντιληπτή από την περιγραφή του μηχανισμού των Ikeda et al. (1993)<sup>44</sup>, ο οποίος απεικονίζεται σχηματικά στην εικόνα 8.

Σύμφωνα με την εικόνα 8, παρουσία υψηλού shear stress ευνοείται η σύνδεση του πολυμερούς μορίου του vWF με τον υποδοχέα gpIb, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση των ΑΜΠ, η οποία εξαρτάται από την είσοδο του  $Ca^{2+}$  στο ΑΜΠ. Η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσής του  $Ca^{2+}$  λειτουργεί ως ενδοκυττάριας αγγειοφόρος και με μηχανισμό που δεν είναι κατανοητός προκαλεί ενεργοποίηση του υποδοχέα gpIIb/IIIa, ο οποίος ενώνεται με τον vWF και προκαλεί μη αναστρέψιμη συσσώρευση των ΑΜΠ<sup>45</sup>.



## Μεταβολές στην παραγωγή PG από τα AMΠ και τα ενδοθηλιακά κύτταρα

Διαταραχή της ισορροπίας στην παραγωγή προσταγλανδινών (PG) μεταξύ AMΠ και ενδοθηλιακών κυττάρων, σε ασθενείς με ουραιμία, φαίνεται ότι συμβάλλει στις παρατηρούμενες διαταραχές στην πρωτοπαθή αιμόσταση (εικόνα 9).

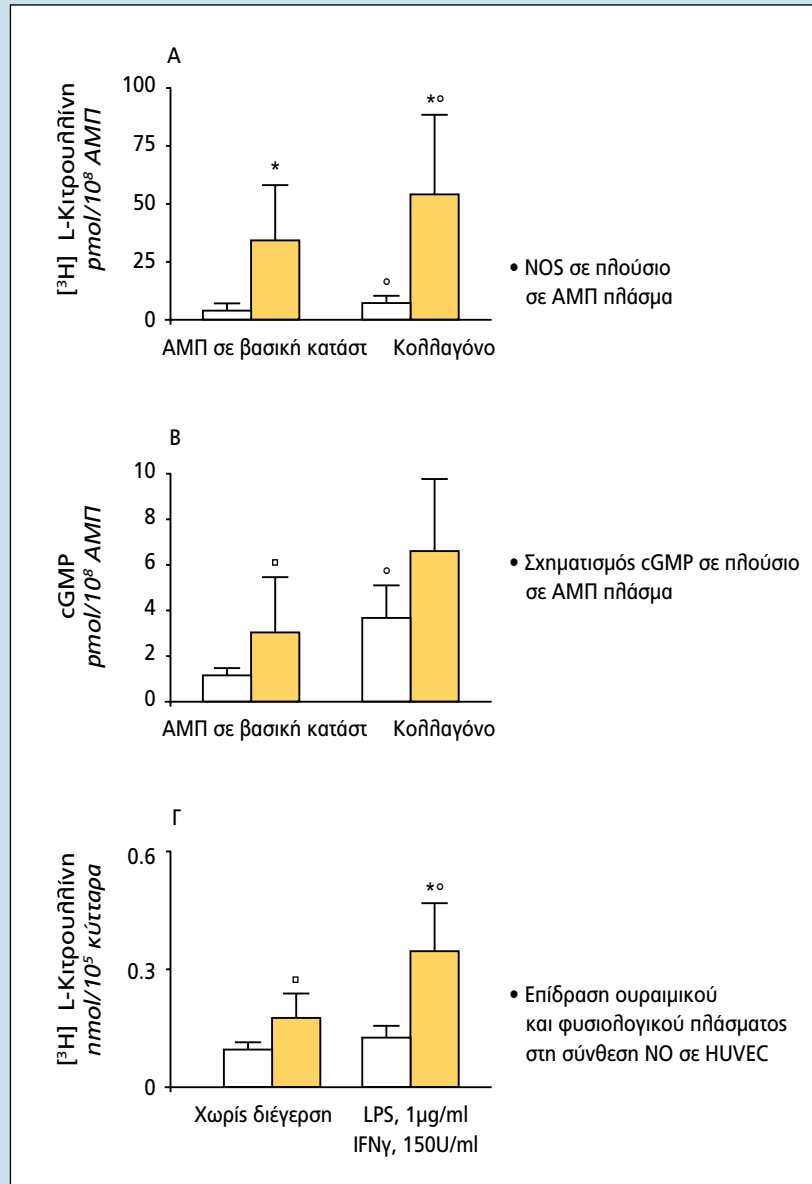
Παράλληλα, τα AMΠ εμφανίζουν διαταραχή στην κινητοποίηση και το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος με συνέπεια τη μείωση της παραγωγής TXA<sub>1</sub> και TXB<sub>2</sub>, οι οποίες αποτελούν δυνητικούς διεγέρτες της συσσώρευσης των AMΠ. Οι διαταραχές αυτές έχουν αποδοθεί σε έλλειμμα στη λειτουργία της κυκλοοξυγενάσης, ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι ευθύνονται ουσίες που απαντούν στο ουραιμικό πλάσμα, οι οποίες αναστέλλουν το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος.

Σε ασθενείς με ουραιμία, καθώς και σε πειραματικά πρότυπα με νεφρική ανεπάρκεια, παρατηρείται αυξημένη σύνθεση από τα ενδοθηλιακά κύτταρα της προστακυκλίνης, μιας δυνητικά αγγειοδιασταλτικής ουσίας, η οποία αναστέλλει και τη λειτουργία των AMΠ.

Τα αίτια της διαταραχής αυτής έχουν αποδοθεί είτε στην παρουσία αγνώστων ακόμη ουσιών στο ουραιμικό πλάσμα, οι οποίες διεγείρουν την παραγωγή προστακυκλίνης, είτε σε χρόνια διέγερση του ενδοθηλιακού κυττάρου. Υποστηρίζεται, επίσης, ότι μπορεί να υπάρχει και αύξηση της δραστηριότητας της αδενυλικής κυκλάσης (AK) από άγνωστη ουραιμική ουσία. Παρόλο ότι η προστακυκλίνη αναστέλλει άμεσα τη λειτουργία των AMΠ, δεν έχει βρεθεί άμεση σχέση μεταξύ του παρατεταμένου χρόνου ροής και της αύξησης της στάθμης της προστακυκλίνης. Επίσης, η στάθμη της προστακυκλίνης δεν επηρεάζεται από την αιμοκάθαρση<sup>46,47</sup>.

## Ουραιμικές τοξίνες

Υποστηρίζεται ότι οι διάφορες ουραιμικές τοξίνες, οι οποίες, διέρχονται τη μεμβράνη του φίλτρου, όπως είναι η ουρία, η κρεατινίνη, η φαινόλη, το φαινολικό οξύ ή το γουανιδινοσουλκινικό οξύ μπορεί να ευθύνονται για τη δυσλειτουργία των AMΠ στην ουραιμία. Οι υπάρχουσες όμως ενδείξεις δεν είναι πειστικές. Για παράδειγμα, το γουανιδινοσουλκινικό οξύ, το οποίο συσσωρεύεται στο πλάσμα ασθενών με ουραιμία αναστέλλει το δεύτερο κύμα συσσώρευσης των AMΠ, όταν ADP προστίθεται σε φυσιολογικό πλάσμα πλούσιο σε AMΠ. Επίσης, το φαινολικό οξύ σε συγκεντρώσεις που απαντούν στο ουραιμικό πλάσμα, διαταράσσει την πρωτοπαθή συσσώρευση των



**Εικόνα 10.** Α) Μετατροπή της [<sup>3</sup>H] L- Αργινίνης σε [<sup>3</sup>H] L-Κιτρουλλίνη σε AMΠ από ασθενείς με και χωρίς ουραιμία. Β) Ενδοκύτταρα παραγωγή cGMP σε AMΠ από ασθενείς με και χωρίς ουραιμία. Γ) Μετατροπή της [<sup>3</sup>H] L- Κιτρουλλίνης από ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα αγγείων (HUVEC) τα οποία είχαν εκτεθεί ή όχι σε ουραιμικό πλάσμα<sup>51</sup>.

AMΠ στο ADP. Οι παραπάνω παρατηρήσεις υποστηρίζουν ότι μειώνοντας τη στάθμη των ουσιών αυτών στο πλάσμα, είναι δυνατό να βελτιωθούν οι διαταραχές της αιμόστασης που απαντούν στον ασθενή με ΧΝΝ. Παρόλα αυτά δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ του χρόνου ροής ή της συσσώρευσης των AMΠ και της στάθμης στον ορό των διηθούμενων μεταβολιτών<sup>48</sup>.

## Ο ρόλος του NO

Πειραματικά και κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο χρόνος ροής στην ουραιμία σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή NO, το οποίο αποτελεί ένα δυνητικά αγγειοδραστικό μόριο, που αναστέλλει τη λειτουργία των AMΠ. Η συγκέντρωση στο πλάσμα ουραιμικών πειραματοζώων με παρατεταμένο χρόνο ροής των σταθερών μεταβολιτών του NO, όπως είναι τα nitrites και nitrates, είναι μεγαλύτερη σε σχέση με εκείνη της ομάδας ελέγχου. Η αυξημένη παραγωγή NO που απαντά στην κυκλοφορία προέρχεται από τα αγγεία, όπως προκύπτει από την αυξημένη δραστηριότητα της συνθετάσης

του NO (NOS) και την αυξημένη έκφραση τόσο της προκλητής NOS (iNOS), όσο και της ενδοθηλιακής NOS (eNOS), στην αορτή ουραιμικών πειραματοζώων<sup>49</sup>.

Το NO χορηγούμενο σε εθελοντές (με εισπνοές) προκαλεί παράταση του χρόνου ροής. Η πιθανότητα ότι αυξημένο NO στην κυκλοφορία προκαλεί διαταραχή της πρωτοπαθούς αιμόστασης στην ουραιμία ενισχύεται από την παρατήρηση κατά την οποία η χορήγηση N-μονομεθυλ-L-αργινίνης (L-NMMA), ενός ειδικού αναστολέα της σύνθεσης του NO, αποκαθιστά σε φυσιολογικά επίπεδα το χρόνο ροής των ουραιμικών πειραματοζώων<sup>50</sup>. Επιπλέον, η αύξηση της στάθμης του cGMP στα AMΠ ουραιμικών ασθενών, του δεύτερου αγγελιοφόρου για το NO, παρέχει επιπρόσθετες ενδείξεις για το ρόλο του NO στην πολυπαραγοντική φύση της διαταραχής της προσκόλλησης των AMΠ στην ουραιμία<sup>51,52</sup>. Στα ίδια πειραματικά πρότυπα η βράχυνση του χρόνου ροής που προκαλεί η χορήγηση συνεξευγμένων οιστρογόνων καταργείται με τη χορήγηση L-NMMA, η οποία συνοδεύεται με αποκατάσταση στο

⇒ φυσιολογικό της στάθμης των μεταβολιτών του NO και την αγγειακή έκφραση των ισοενζύμων της NOS. Η πιθανότητα να μετέχει το NO στην παθογένεια της αιμορραγικής διάθεσης της ουραιμίας έχει επιβεβαιωθεί πέρα από τα πειραματικά και από κλινικά δεδομένα ασθενών σε ΧΝΝ, στους οποίους διαπιστώθηκε ότι η διαταραχή στη συσσώρευση των ΑΜΠ συνοδεύεται από μεγαλύτερη σύνθεση NO σε σχέση με εκείνη των φυσιολογικών ΑΜΠ (εικόνα 10Α και Β).

Επιπλέον, πλάσμα από ασθενείς που υποβάλλονται σε ΧΑ αυξάνει την παραγωγή NO όταν προστεθεί σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων από φλέβα ομφάλιου λώρου (HUVEC) (εικόνα 10Γ). Το γεγονός αυτό δείχνει ότι στο πλάσμα των ουραιμικών ασθενών συσσωρεύονται ουσίες, οι οποίες υπερρυθμίζουν την οδό σύνθεσης του NO. Ουσίες που ευθύνονται για τη διεγερτική αυτή δράση είναι ο TNF-α και η IL-1β. Οι κυτταροκίνες αυτές επάγουν την παραγωγή και κυκλοφορία σε αυξημένα ποσά της iNOS στο πλάσμα ασθενών με ΧΝΝ ή αυτών που υποβάλλονται σε ΧΑ.

### Διαταραχές της ομοιόστασης του Ca<sup>2+</sup>

Οι διαταραχές της ομοιόστασης του Ca<sup>2+</sup> υποστηρίζεται ότι συμβάλλουν στη δυσλειτουργία των ΑΜΠ που παρατηρείται στην ουραιμία.

Το Ca<sup>2+</sup> των ΑΜΠ ασθενών με ΧΝΝ ανευρίσκεται αυξημένο, ενώ μετά από διέγερση, η κινητοποίησή του είναι διαταραγμένη. Η διαταραχή αυτή αποδίδεται στην αύξηση της δραστηριότητας της ΑΚ, η οποία με τη σειρά της προκαλεί ποιοτικές μεταβολές στην gpIb, με αποτέλεσμα τη μείωση της σύνδεσης των ΑΜΠ με τον vWF και την αδυναμία προσκόλλησής τους στο ενδοθηλιακό κύτταρο<sup>53</sup>. Η αυξημένη [Ca<sup>2+</sup>] των ΑΜΠ, καθώς και η διαταραχή της κινητοποίησής τους στρέφουν την προσοχή και στην πιθανότητα να ευθύνεται η παραθορμόνη (PTH) για τη δυσλειτουργία τους στην ουραιμία.

Αν λάβουμε υπόψη ότι πολλές λειτουργίες των ΑΜΠ απαιτούν την παρουσία Ca<sup>2+</sup> εντός και εκτός του κυττάρου, υποστηρίζεται ότι η διαταραχή αυτή συμμετέχει στη δυσλειτουργία των ΑΜΠ, η οποία συνοδεύεται με αιμορραγικές διαταραχές στην ουραιμία. Οι διαταραχές όμως αυτές του Ca<sup>2+</sup> δε μπορούν να αποδοθούν στην αυξημένη [PTH], μολονότι αυτή είναι αυξημένη στη ΧΝΝ. Από την άλλη πλευρά, ενώ η PTH αναστέλλει τη συσσώρευση των ΑΜΠ και την έκκριση της σεροτονίνης in vitro, δεν έχει διαπιστωθεί η παρουσία σχέσης μεταξύ της στάθμης της PTH και της διαταραχής της συσσώρευσης των ΑΜΠ. Επιπλέον, σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεο-

ειδισμό και αυξημένη [PTH], η λειτουργία των ΑΜΠ είναι φυσιολογική. Επιπρόσθετα, ο χρόνος ροής δε σχετίζεται με τη στάθμη της άθικτης PTH στον ορό ή των κλάσμάτων της. Οι παρατηρήσεις αυτές συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η PTH δε φαίνεται να παίζει βασικό ρόλο στη δυσλειτουργία των ΑΜΠ στην ουραιμία.

### Βιβλιογραφία

1. Vaziri ND, Gonzales ED, Wang J, Said S. Blood coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in end-stage renal disease: Effect of haemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:828-835.
2. Swartz RD, Port FK. Preventing haemorrhage in high risk haemodialysis: Regional versus low-dose heparin. *Kidney Int* 1979; 16:513-518.
3. Handa PS. Spontaneous and life-threatening bleeding at unusual sites in ESRD patients on dialysis. *Dial Transplant* 1993; 22:676-700.
4. Steiner RW, Coggins C, Carvalho ACA. Bleeding time in uraemia: A useful test to assess clinical bleeding. *Am J Hematol* 1979; 7:107-117.
5. Livio M, Benigni A, Remuzzi G. Coagulation abnormalities in uraemia. *Semin Nephrol* 1985; 5:82-90.
6. Remuzzi G, Pusineri F. Coagulation defects in uraemia. *Kidney Int* 1988; 33:24:S3-S17.
7. Noris M, Remuzzi G. Uraemic bleeding: Closing the circle after 30 years of controversies? *Blood* 1999; 94:2569-2574.
8. Deguchi N, Ohigashi T, Tazaki H, et al. Haemodialysis and platelet activation. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 2:40-42.
9. De Marchi S, Falletti E, Giacomello R, et al. Risk factors for vascular disease and arteriovenous fistula dysfunction in haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:1169-1177.
10. Di Minno G, Martinez J, McKean et al. Platelet dysfunction in uraemia. Multifaceted defect partially corrected by dialysis. *Am J Med* 1985; 79:552-559.
11. Watson AJ, Gimenez LF. The bleeding diathesis of uraemia. *Semin Dial* 1991; 4:86-93.
12. Remuzzi G, Benigni A, Dodesini P, et al. Platelet function in patients on maintenance haemodialysis: Depressed or enhanced? *Clin Nephrol* 1982; 17:60-63.
13. Faioni EM, Franchi F, Krachmalnicoff A, et al. Low levels of the anticoagulant activity of protein C in patients with chronic renal insufficiency: an inhibitor of protein C is present in uraemic plasma. *Thromb Haemost* 1991; 66:420-425.
14. Garcia-Martin F, De Ariba G, Carascosa T, et al. Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6:543-547.
15. Molino D., De Santo NG, Marotta R, et al. Plasma levels of plasminogen activator inhibitor type 1, factor VII, prothrombin activation fragment 1+2, anticardiolipin, and antiprothrombin antibodies are risk factors for thrombosis in haemodialysis patients. *Semin Nephrol* 2004; 24:495-501.
16. Feldman HI, Held PJ, Hutchinson JT, et al. Haemodialysis vascular access morbidity in the United States. *Kidney Int* 1993; 43:1091-1096.
17. Webb AT, Reaveley DA, O'Donnell M, et al. Lipoprotein (a) in patients on maintenance haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron Dial Transplant* 1993; 8:609-613.
18. D'Angelo A, Viganò-D'Angelo SV, Esmon CT, et al. Acquired deficiencies of protein S: Protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease and in disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest* 1988; 81:1445-1454.
19. Segarra A, Chacon P, Martinez-Eyarré C, et al. Circulating levels of plasminogen activator inhibitor type-1, tissue plasminogen activator, and thrombomodulin in haemodialysis patients: Biochemical correlations and role as independent predictors of coronary artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1255-1263.
20. Opatny K. Haemostasis disorders in chronic renal failure. *Kidney Intern* 1997; 52:87-89.
21. Molino D, De Lucia D, De Santo G. Coagulation disorders in uraemia. *Semin Nephrol* 2006; 26:46-51.
22. Sloan JA. Platelet dysfunction and coagulation defects. In: *Comprehensive Clinical nephrology*, 2nd Edition, Johnson RJ, Feehally J (editors). Mosby; 2003. p. 913-920.
23. Sagripanti A, Cupisti A, Baicchi U, et al. Plasma parameters of the prothrombotic state in chronic uraemia. *Nephron* 1993; 63:273-278.
24. Reber G, Stoermann C, De Moerloose P, et al. Haemostatic disturbances by two hollow-fiber haemodialysis membranes.

- Int J Artif Organs 1992; 15:269-275.
25. Speiser W, Wojta J, Korninger C, et al. Enhanced fibrinolysis caused by tissue plasminogen activator release in haemodialysis. *Kidney Int* 1987; 32:280-283.
26. Brommer EJP, Schicht I, Wijngaards G, et al. Fibrinolytic activators and inhibitors in terminal renal insufficiency and in anephric patients. *Thromb Haemost* 1984; 52:311-314.
27. Ito T, Niwa T, Mtsui E. Fibrinolytic activity in renal disease. *Clin Chim Acta* 1972; 36:145-151.
28. Tomura S, Nakamura Y, Mayumi D, et al. Fibrinogen, coagulation factor VIII, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 and lipid as cardiovascular risk factors in chronic haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:848-854.
29. Remuzzi G. Bleeding in renal failure. *Lancet* 1988; 1:1205-1251.
30. Mocks J, Franke W, Ehmer B, et al. Epoetin reduces mortality? Clinical trials in 3111 HD patients show a decreased CV risk [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:222A.
31. Vaziri ND, Toohey J, Paule P, et al. Coagulation abnormalities in patients with end-stage renal disease treated with haemodialysis. *Int J Artif Organs* 1984; 7:323-326.
32. Sagripanti A, Barsotti G. Bleeding and thrombosis in chronic uraemia. *Nephron* 1997; 75:125-139.
33. Panicucci F, Sagripanti A, Pinori E, et al. Comprehensive study of haemostasis in chronic uremia. *Nephron* 1983; 33:5-8.
34. Remuzzi G, Schieppati A, Minetti L. Haematologic consequences of renal failure. In: *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th Edition, Brenner BM, Sanders (editors). 2004. p. 2165-2188.
35. Viener A, Aviram M, Better OS, Brook JG. Enhanced in vitro platelet aggregation in haemodialysis patients. *Nephron* 1986; 43:139-143.
36. Castillo R, Lozano T, Escolar G, et al. Defective platelet adhesion on vessel subendothelium in uraemic patients. *Blood* 1986; 68:337-342.
37. Turney JH, Woods HF, Fewell MR, Weston MJ. Factor VIII complex in uraemia and effects of haemodialysis. *BMJ* 1981; 282:1653-1656.
38. Gralnick HR, McKeown LP, Williams SB, et al. Plasma and platelet von Willebrand factor defects in uraemia. *Am J Med* 1988; 85:806-810.
39. Watson AJ, Keogh JA. Effect of 1-deamino-8D-arginine vasopressin on the prolonged bleeding time in chronic renal failure. *Nephron* 1982; 23:49-52.
40. Gawaz MP, Mujais SK. Platelet membrane glycoprotein abnormalities in uraemia. *J Nephrol* 1995; 8:12-19.
41. Lefkovits J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995; 332:1553-1559.
42. Benigni A, Boccardo P, Galbusera M, et al. Reversible activation defect of the platelet glycoprotein IIb-IIIa complex in patients with uraemia. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:668-676.
43. Escolar G, Cases A, Bastida E, et al. Uraemic platelets have a functional defect affecting the interaction of von Willebrand factor with glycoprotein IIb-IIIa. *Blood* 1990; 76:1336-1340.
44. Ikeda Y, Handa M, Kamata T, et al. Transmembrane calcium influx associated with von Willebrand factor binding to GP Ib in the initiation of shear induced platelet aggregation. *Thromb Haemost* 1993; 69:496-502.
45. Sreedhara R, Himmelfarb J, Lazarus JM, et al. Anti-platelet therapy in graft thrombosis: results of a prospective, randomized double-blind study. *Kidney Int* 1994; 45:1477-1483.
46. Remuzzi G. Bleeding disorders in uraemia: pathophysiology and treatment. *Adv Nephrol* 1989; 18:171-186.
47. Eberst ME, Berkowitz LR. Haemostasis in renal disease: pathophysiology and management. *Am J Med* 1994; 96:168-179.
48. Remuzzi G, Livio E, Marchiano G, et al. Bleeding in renal failure: Altered platelet function in chronic uraemia only partially corrected by haemodialysis. *Nephron* 1978; 22:347-353.
49. Aiello S, Noris M, Todeschini M, et al. Renal and systemic nitric oxide synthesis in rats with renal mass reduction. *Kidney Int* 1997; 52:171-181.
50. Remuzzi G, Perico N, Zoja C, et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in the bleeding tendency of uraemia. *J Clin Invest* 1990; 86:1768-1771.
51. Noris M, Benigni A, Boccardo P, et al. Enhanced nitric oxide synthesis in uraemia: Implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension. *Kidney Int* 1993; 44:445-450.
52. Gordge MP, Neild GH. Platelets from patients on haemodialysis show impaired response to nitric oxide. *Clin Sci* 1992; 83:313-318.
53. Ware JA, Clark BA, Smith M, Salzman EW. Abnormalities of cytoplasmic calcium in platelets from patients with uraemia. *Blood* 1989; 73:172-176.