

## CERCETĂRI ASUPRA SISTEMELOR DE STABILIZARE ȘI DE LIZĂ A FIBRINEI ÎN BOLI REUMATICE

### Nota II. Cercetări din domeniul sistemului fibrinolitic, fibrinoliza indusă de streptokinază

Éva Kótay-Lakatos, E. Módy

Rezultatele cercetărilor noastre anterioare (3, 4, 5) privind modificările fibrinogenului la bolnavii suferind de artrită reumatoidă ne-au determinat să examinăm în continuare activitatea sistemului plasminogen asupra fibrinei și a substratului ei natural.

Se știe că plasmina, enzima sistemului fibrinolitic, scindează două peptide din molecula de fibrină, produsul E și D separabile prin metode imunochimice. După o perioadă mai lungă de incubație se formează de asemenea și un produs numit X (7). Plasmina derivă din plasminogenul inactiv, sub influența activatorilor, acțiunea acestora fiind controlată de inhibitori. Activatorii pot fi de origine tisulară (activator insolubil) sau plasmatică. Ultimii sint formați dintr-o substanță anterioară inactivă (cofactorul seric labil) sub influența lizokinazelor (factori tisulari stabili și substanțe de origine bacteriană, streptokinază, stafilokinază).

În formarea activatorului endogen (sanguin) are rol și factorul Hageman (1). Astfel, factorul Hageman, care devine activ prin contactul cu suprafețe „străine”, declanșează simultan atât sistemul de coagulare, cât și pe cel de fibrinoliză. Dezechilibrarea celor două sisteme poate să fie urmată de un „circuit vicios” ca de exemplu în cazul fibrinopeptidelor produse de o fibrinoliză accentuată, care având un efect antitrombinic inhibă și formarea unui cheag stabil și rezistent. Deci cheagul astfel format fiind și mai solubil se creează și mai multe fibronopeptide cu efect antitrombinic ș.a.m.d.

Sistemul fibrinolic se distruge atât de repede in vitro, încît fibrinoliza spontană ne furnizează doar informații neprecise despre activitatea acestuia. Diferitele metode de determinare a fibrinolizei reflectă incomplet situația in vitro, relevînd doar procesele parțiale. Din acest motiv am examinat, prin cercetări pe etape, activitatea scăzută a sistemului fibrinolic la bolnavii reumatici. În lucrarea de față prezentăm rezultatele obținute în fibrinoliza indusă de streptokinază. Considerînd paralelismul dintre etapele procesului de coagulare și de fibrinoliză, putem spune că am studiat faza fibrinolizei, care corespunde și fazei I-a a coagulării, adică activării protrombinei prin întrebuițarea tromboplastinei în exces.

#### Metoda de lucru

La un lot de 37 de bolnavi și 73 sănătoși am examinat fibrinoliza indusă de streptokinază în felul următor:

1. Determinarea timpului de liză activată a fibrinei obținut prin coagularea plasmăi nediluate.
2. Determinarea timpului de liză activată a fibrinei obținut prin coagularea plasmăi diluate (pentru demonstrarea prezenței eventuale a inhibitorilor al căror efect cedează prin diluție).
3. Determinarea timpului de liză a fibrinei de la bolnavi introducînd în serul normal fibrina obținută imediat după coagulare (cercetînd astfel lipsa eventuală de proactivatori).
4. Determinarea timpului de liză la o fibrină normală, introdus imediat după coagulare în serul rezultat de la bolnavi (cercetînd astfel prezența eventuală a inhibitorilor serici).

#### Tehnica

În vederea cercetărilor am elaborat trei sisteme în trei eprubete serologice, din plasmă proaspăt recoltată.

1. 0,2 ml plasmă,  
0,1 ml soluție de streptokinază (solvent tampon Michaelis pH = 7,3  $\mu$  = 0,1),  
0,2 ml clorură de calciu M/40,
2. 0,2 ml plasmă,  
1,8 ml sol. de tampon,  
0,1 ml sol. de streptokinază,  
0,2 ml clorură de calciu,
3. 0,2 ml plasmă,  
0,1 ml sol. de streptokinază,  
0,2 ml clorură de calciu.

Din eprubeta nr. 3, după coagulare am scos fibrina și am introdus-o în ser normal, în cazul fibrinei obținute de la bolnavi, iar în cazul fibrinei provenite de la sănătoși în serul rezultat de la bolnavi. Timpul lizei l-am urmărit la fiecare eprubetă pînă la dizolvarea completă a fibrinei.

#### Rezultate

1. Timpul lizei la fibrinele din plasmă normală este în medie de 5,8 minute, valorile limite fiind între 4 și 25 de minute. Valori mai mari decît 8 minute am găsit în 12 cazuri din 73 (16,4 %). Timpul lizei fibrinelor patologice este în medie de 19 min., valorile limite fiind între 5 și 60 min. Am obținut valori mai mari decît 8 minute în 21 din 37 de cazuri (56,9%).

2. Valoarea medie a timpului de liză a fibrinelor din plasmă normală diluată este de 5,3 min. Valorile limită se prezintă între 4 și 10 minute. Valoarea medie a timpului de liză a fibrinelor din plasmă patologică diluată este de 15,3 minute, cu valori limite între 4 și 60 min.

3. În cazul fibrinei patologice, inclusă în ser normal, timpul mediu al lizei este de 21,3 minute, cu valori limite între 6 și 60 min. Acest schimb

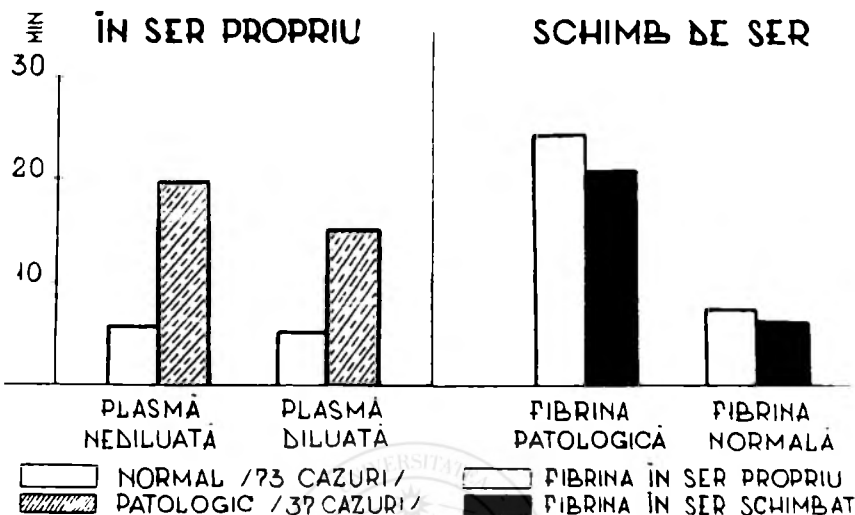


Fig. nr. 1.: Valorile medii ale fibrinolizei activată cu streptokinază.

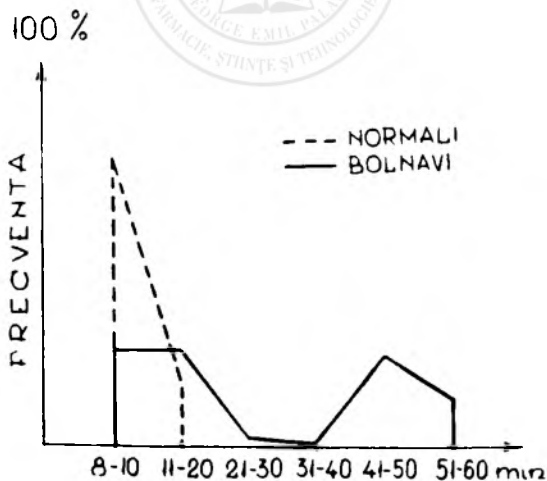


Fig. nr. 2.: Frecvența timpurilor de liză activată cu streptokinază.

de ser l-am făcut în 23 de cazuri. Timpul mediu de liză a fibrinei incluse în serul propriu al celor 23 de bolnavi este de 23,4 min., valorile limită fiind între 5—60 min.

4. În cazul fibrinei normale incluse în ser patologic, timpul lizei este în medie 6,2 min., valorile limită: între 3 și 10 minute. Acest schimb de ser l-am făcut în 19 cazuri. Timpul mediu al lizei fibrinei incubate în serul propriu al celor 19 indivizi sănătoși a fost de 7,1 min., valorile limită: 5—18 min. (graficul 1 și 2).

**Concluzii.** Urmărind efectele administrării în exces a activatorului se pot formula următoarele concluzii:

a) Timpul prelungit de liză, a fibrinei patologice, nu este urmarea lipsei activatorului.

b) Nu se poate demonstra cu ajutorul acestor metode dacă timpul prelungit de liză este cauzat de lipsa cofactorului seric labil (vezi timpul prelungit de liză al fibrinei patologice incubate în ser normal).

c) Prelungirea timpului de liză nu se datorește inhibitorilor sensibili la diluție. Nici inhibitorii de altă natură nu se pot pune în evidență, aplicând metoda schimbului de ser (vezi timpul de liză al fibrinei normale în serul patologic).

În cazul aplicării metodei schimbului de ser, trebuie să avem în vedere posibilitatea, că în cursul efectuării, sistemul de plasminogen a ajuns deja în stare de declanșare, fiind adsorbit de fibrină, de aceea eventualii inhibitori prezenți în serul provenit de la bolnavi nu au mai putut opri dizolvarea fibrinei normale, — afinitatea plasminei față de fibrină fiind mai mare decât aceea a antiplasminei (8). Pe de altă parte, e posibil că activatorul serului normal numai poate intra în acțiune în faza de fibrină patologică formată.

*Sosit la redacție: 28 aprilie 1967.*

#### **Bibliografie**

1. JATRIDIS S. G., FERGUSON J. A.: *Thromb. Diath. Haemorr* (1961), 6/4—5, 411;
2. JÜRGENS J., BELLER F. K.: *Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse*. Gh. Thieme, Stuttgart, 1959;
3. KÓTAY-LAKATOS É., KIFOR E., FALL S.: *Revista Medicală* (1964), 2, 176;
4. KÓTAY-LAKATOS É., KIFOR I., KIFOR O.: *Stud. și cerc. de biochim.* (1967), 10, 4, 33;
5. KÓTAY-LAKATOS É.: *Revista Medicală* (1962), 4, 479;
6. PERLICK E.: *Gerinnungslaboratorium in Klinik u. Praxis*. Leipzig, Gh. Thieme, 1960;
7. SELIGMANN M., MARDER V.: *Nouv. Rév. Fr. d'Hémat.* (1965), 5/2, 345;
8. VERSTRAETE M., VERMYLEN J., AMERY A.: *Acta Clin. Belg.* (1964), 19/4, 271.