

**CERCETĂRI PRIVIND MODIFICĂRILE ECHILIBRULUI SISTEMELOR
HEMOSTAZEI ÎN SARCINĂ
ŞI EVOLUŢIA DISGRAVIDILOR TARDIVE TRATATE
CU HEPARINĂ, PRIN FOLOSIREA TESTULUI
DE PARACOAGULARE ÎN PLASMĂ SER**

dr. C. Boga, L. Nagy, dr. E. Căpîlnă, Éva Kürthy, Margit Bedő,
A. Dogariu, N. Boldor

Cele două sisteme ale hemostazei, coagularea şi fibrinoliza, active permanent şi echilibrat în aparatul circulator al omului sănătos, prezintă în sarcină o tendinţă de dezechilibru în favoarea coagulării intravasculare. Hipercoagulabilitatea fiziologică a singelui gravidei va oferi după naştere o hemostază optimă la nivelul plăgii utero-placentare. Fibrinogenul creşte de la începutul sarcinii, ajungînd în ante-partum la o concentraţie medie în jur de 500 mg^o/_o în plasmă, cu un conţinut total de 15—20 gr, valori duble faţă de cele negestaţionale. Concentraţia protrombinei, a unor factori acceleratori, a factorilor VII şi X creşte de asemenea în timpul sarcinii. În schimb, activitatea fibrinolitică este redusă în special în ultimul trimestru al sarcinii normale. Cantitatea de plasminogen circulant nefiind modificată, diminuarea fibrinolizei a fost explicată prin creşterea antifibrinolizinei plasmatice

Această deviaţie de la echilibrul normal este şi mai marcată în disgravidiile tardive (sindroame vasculo-renale gravidice, SVRG), coagularea intravasculară diseminată (CID) fiind recunoscută astăzi ca un mecanism patogenetic intermediar latent, prezent mai mult sau mai puţin în toate formele acestei maladii. În condiţiile unei CID va fi stimulată însă şi fibrinoliza secundară, compensatoare.

Hipercoagulabilitatea singelui înseamnă o activitate de trombiniformare accentuată urmată de activarea intensivă a sistemului fibrinoplastic. Trombina acţionînd enzimatic asupra fibrinogenului eliberează monomerii de fibrină (MF), apare fibrina solubilă, care apoi se transformă prin polimerizare în fibrină insolubilă. Sistemul fibrinolitic fiind activ, plasmă (fibrinolizina) induce degradarea enzimatică a fibrinogenului şi apar produşi de proteoliză, fragmente peptidice, denumiţi produşi de degradare ai fibrinogenului (PDF), cu activitate inhibantă asupra fibrinopoezei. Din scindarea fibrinei insolubile, tot prin activitatea enzimatică a plasminei rezultă produşi de degradare ai fibrinei (PDFi), cu activitate similară a PDF, inhibînd de asemenea polimerizarea MF. Cei patru PDFi, fragmentele X (produşi de degradare precoce), Y (produşi de degradare intermediari), D şi E (produşi de degradare finali) formează cu MF complexe solubile necoagulabile cu trombina, sau polimeri de fibrină cu structură anormală, incapabili să producă hemostază eficientă. Acţiunea concomitentă a trombinei şi a plasminei determină apariţia unor complexe solubile formate din MF şi PDF/PDFi (CMFS). Fi-

brina solubilă poate să formeze complexe și cu fibrinogenul din care provine.

Fibrinemia, caracterizată de prezența MF în plasmă, indică o acțiune a trombinei, deci o coagulare intravasculară, iar apariția CMFS arată că, coagulării i se asociază și o fibrinoliză secundară.

Activitatea celor două sisteme ale hemostazei este explorată prin determinarea factorilor coagulării și ai fibrinolizei, precum și prin decelearea PDF și PDF_i prin diferite metode și tehnici. Noi am adoptat în scopuri de cercetare și pentru completarea tehnicilor de laborator obișnuite o metodă mai recent introdusă, testul de paracoagulare în plasmă și ser cu sulfat de protamină (testul PPP, — paracoagulare-plasmă-protamină, sau testul 3P), inițiată de Kowalski.

Paracoagularea plasmei, un proces neenzimatic, ce duce la formarea unui gel sau a unui precipitat, nu se produce la adaosul sulfatului de protamină decât în prezența unor CMFS sau a complexelor solubile formate din MF și fibrinogen. PDF liberi în plasmă, în cazul unei fibrinolize primare, nu se precipită cu sulfatul de protamină (SP), numai când sint legați de MF sub formă de CMFS, cum este în CID însoțită de o fibrinoliză secundară.

Metoda cantitativă a fost introdusă de Lipinski și Worowski. Se măsoară turbiditatea amestecului compus din 0,5 ml plasmă oxalată sau ser cu 1,5 ml soluție NaCl 0,9% și 0,2 ml SP 1% în soluție de NaCl 0,9%, după 5 minute de incubare la temperatura camerei, prin înregistrarea densității optice (DO) la spectrofotometru. Datele literaturii de specialitate sint destul de greu de corelat cu valorile găsite de noi, pentru că se folosește de obicei fotocolorimetrul Pulfrich, dar și valorile sint exprimate în diferite feluri. La oameni sănătoși se pun în evidență valori mici ale DO în plasmă și mai scăzute în ser, ceea ce indică prezența coagulării și fibrinolizei fiziologice permanente, moderate. Hipercoagulabilitatea singelui cu modificarea sistemului fibrinolitic aduce după sine creșterea DO atât în ser cit și în plasmă. În CID patologică cu fibrinoliză secundară se obțin valori crescute în plasmă și ser.

Cercetînd fenomenul de paracoagulare prin folosirea testului PPP, am examinat un număr de 273 femei, dintre care 27 nu au fost gravide, 233 au fost gravide sănătoase cu sarcină normală (91 în primul, 33 în secundul și 109 în ultimul trimestru al sarcinii), iar 13 au fost gravide suferînd de disgravidie tardivă.

Media valorilor DO la negravide a fost de 0.432 0.153 (plasmă/ser), cifre, care corespund celor găsite de Lipinski și Worowski (0.300 0.110) și de Kótay-Lakatos (0.450-0.333 0.150-0.100). Valorile medii ale DO cresc odată cu instalarea unei sarcini și cresc în continuare paralel cu creșterea sarcinii (0.475 0.173 în trim. I, 0.605 0,250 în trim. II, 0.619 0,250 în trim. III al sarcinii). În disgravidii tardive valorile medii ajung la maximum: 0.692 0.304 (tabelul nr. 1 și graficul nr. 1). În virtutea celor arătate mai înainte, aceste cifre demonstrează că echilibrul dintre sistemele hemostazei deviază în favoarea coagulării intravasculare în sarcina normală și că acest dezechilibru este și mai accentuat în disgravidii tardive. Valorile medii maxime găsite în aceste cazuri par să dovedească apariția unei CID latente și a unei fibrinolize secundare accentuate.

cesul de paracoagulare a plasmei. În ser neexistând fibrinogen paracoagularea pune în evidență numai complexe formate din MF și PDF și PDFi.

Ne-a interesat modificarea valorilor DO pe parcursul evoluției disgravidiilor tardive sub influența diferitelor tratamente, în mod special privind tratamentul anticoagulant cu heparină, terapie introdusă de noi începând din anul 1973. Deoarece numărul cazurilor tratate cu heparină la care a fost urmărit și testul PPP este încă relativ redus, concluziile noastre vor avea un caracter preliminar.

Am urmărit valorile testului de paracoagulare în plasmă ser la un număr de 13 gravide afectate de disgravidie tardivă, constatând următoarele:

1. Valorile DO au rămas staționare sau au prezentat o discretă tendință de creștere atât în ser cât și în plasmă în acele 4 cazuri care nu au beneficiat de tratament cu heparină, beneficiind de tratamentul simptomatic obișnuit (hipotensoare, diuretice, sedative, regim alimentar).

2. În timpul administrării heparinei (9 cazuri) s-a observat în mod constant creșterea DO în plasmă, paralel cu creșterea fibrinogenului circulant. Creșterea valorilor a fost mai puțin semnificativă în ser. Heparina a fost administrată în doze de 2×10.000 u. pe zi, în perfuzii lente, timp de 5—7 zile.

Creșterea valorilor testului PPP sub influența heparinoterapiei este explicabilă. Heparina intervenind asupra trombinogenezei, procesul de CID este încetinit sau chiar oprit, rezultând creșterea fibrinogenului plasmatic. Fibrinoliza și fibrinogenoliza secundară compensatorie acționează și în continuare, deci atât PDF cât și PDFi vor fi prezenți în cantități mărite atât în ser cât și în plasmă. MF formează complexe atât cu acești produși de scindare cât și cu fibrinogenul, concentrația ultimului crescând sub influența heparinoterapiei, va crește în mod logic și DO în plasmă. În ser însă neexistând fibrinogen, nu vor fi nici creșteri semnificative ale DO.

Pe baza celor arătate anterior ne simțim îndreptățiți să afirmăm că testul de paracoagulare în plasmă ser merită să fie inclus în arsenalul metodelor de laborator folosite în explorarea coagulării și a fibrinolizei. Urmărirea valorilor DO ne poate furniza date valoroase, utilizabile în aprecierea evoluției disgravidiilor tardive și a eficacității tratamentului anticoagulant.

Sosit la redacție: 19 octombrie 1976.

Bibliografie

1. Cutcudache, Caliopi: Med. int. (1974), 26, 7, 795; 2. Kótay-Lakatos Éva: Probleme actuale în investigația de laborator a hemostazei, U.S.S.M., Tg.-Mureș, 25 mai 1974; 3. Lipinski—Worowski—Perlick: În vol.: Perlick E.—Bergmann: Gerinn. lab. in Klinik u. Praxis, Leipzig, 1971, 408; 4. Marinescu V. și colab.: Fibrinoliza, Ed. Acad. R.S.R., București, 1973; 5. Niewiarowski St., Gurewich V.: Journ. Labor. and Clin. Medic. (1971), 77, 4, 665; 6. Perlick E., Plenert W., Prokop O., Stobbe H.: Fortschr. der Hämatol. Band 3, 195—262, Ed. J. Barth, Leipzig, 1974; 7. Ruzicska Gy., Takács I.: Korai és késői terhességi toxicosis, Medicina, Budapest, 1975.