

CONTRIBUȚII LA PROBLEMA DIAGNOSTICULUI CLINIC AL ATEROSCLEROZEI

A. Huttmann, C. Gherase

În prezent diagnosticul de arterioscleroză tinde să devină — cu ajutorul metodelor perfecționate de examinare — dintr-un diagnostic anatomo-patologic unul clinic.

Drumul parcurs pentru a ajunge aici, a fost destul de lung. El începe în anul 1912, prin experiențele reușite ale lui *Anicikov* și *Halatov*. Ei au reprodus la animale de experiență prin introducerea colesterolinei în organism, o ateromatoză și arterioscleroză artificială. A fost nevoie de încă câteva decenii pentru ca rolul lipididelor din care face parte și colesterolina, să se contureze din ce în ce mai bine în apariția și formarea arteriosclerozei.

Autorii sovietici *Ilinski* (3), *Levinsohn* (5) și *Tihonravov* (9) au găsit în boala hipertensivă o creștere a colesterinemiei în 81 din 234 cazuri (34,6%). La noi în țară, *Strat*, *Zonenreich*, *Braun* și *Covăsneanu* (8) au găsit hipercolesterinemie în 50% din 85 cazuri de boală hipertensivă.

Colesterolina este însă numai o fracțiune izolată a lipidelor plasmatiche, totalizând cam o pătrime pînă la o treime a acestora. Din păcate, determinarea lipidemiei totale este o metodă foarte laborioasă, fiind în momentul de față accesibilă tuturor laboratoarelor.

Încercînd să explicăm de ce reacțiile biologice amintite sînt pozitive în arterioscleroză numai în 30—50% a cazurilor, am studiat această problemă, experimentînd metode de laborator mai accesibile și mai sensibile decît cele amintite și căutînd în același timp să aflăm, care sînt reacțiile organismului care mențin aceste probe negative, chiar în prezența unei arterioscleroze evidente din punct de vedere anatomo-patologic.

Pentru a atinge primul scop am aplicat din aprilie 1957 reacția Knüchel, care după *Keller* (4) indică prezența lipoproteinelor în sînge. Tehnica acestei reacții este următoarea: în 3 eprubete se pun cîte 5 ml dintr-o soluție de clorură de sodiu 0,9%. Se adaugă în prima eprubetă 0,5 ml în a doua 0,25 ml și în a treia 0,1 ml ser sanguin, precum și cîte 2 ml cloroform în fiecare eprubetă. Amestecul se agită bine din 5 în 5 minute, în total de 3—4 ori. Deasupra apare un precipitat lactesc, a cărui intensitate se determină cu ajutorul fotometrului în trepte. Valorile extincției găsite se adună și se calculează valoarea medie. În lipsa unui fotometru special ne-am folosit de scara cu sulfat de bariu, care se întrebuintează și la reacția timolului. Am considerat ca normale, valorile sub 4 unități.

Am aplicat metoda în 160 cazuri de hipertensiune arterială primară și secundară în stadiul visceralizării, asociată în unele cazuri și cu alte afecțiuni, mai ales cu angină pectorală, infarcte miocardice sau arterite aterosclerotice ale membrilor. Am ales aceste din urmă afecțiuni, ținînd cont de etiologia lor aterosclerotică, astăzi unanim acceptată. Pentru determinarea colesterinemiei, am întrebuintat metoda Grgaut. Urînd pe *Brückel* și colaboratorii (1), am socotit ca patologice valorile peste 220 mg%.

În cele 160 cazuri examinate, colesterinemia a fost crescută în 46 cazuri (28,7%). În același timp reacția Knüchel a fost pozitivă în 64 cazuri, deci în 40,3%. Cea mai mare valoare întîlnită a fost de 20 unități.

Trebuie să subliniem că pozitivitatea reacției Knüchel nu este însoțită întotdeauna de cea a colesterinemiei. Astfel am găsit o pozitivitate a ambelor reacții în 28 cazuri (17,5%), o pozitivitate numai a reacției Knüchel, asociată cu o colesterinemie normală în 36 cazuri (22,5%) și o pozitivitate numai a colesterinemiei, cu reacția Knüchel negativă, în 18 cazuri (11,2%). Date fiind aceste rezultate e recomandabil să se execute întotdeauna amândouă reacțiile paralel. Procedînd astfel, numărul cazurilor în care una sau amândouă din aceste reacții au fost pozitive, a crescut la 82 cazuri, deci la 51,2%.

96 cazuri cu reacția Knüchel negativă au avut o colesterinemie medie de 190 mg%, iar 64 cazuri cu reacția Knüchel pozitivă au prezentat o colesterinemie medie de 222 mg%. Apartenența la unul din cele două sexe nu are nici o influență asupra reacției Knüchel, reacția pozitivîndu-se la sexul masculin și feminin în același procent. Reacția Knüchel se pozitivăază mai des la vîrstele mai înaintate. Astfel din 9 boinavi avînd vîrsta pînă la 40 ani, 2 au prezentat o reacție Knüchel pozitivă. Din 150 cazuri între 41 și 80 ani, 61 (40,6%) au avut o reacție Knüchel pozitivă, iar la un bolnav de 85 ani reacția Knüchel a fost pozitivă.

Reacția Knüchel a fost mai rar pozitivă în hipertensiunea arterială nefrogenă (9 cazuri cu 22,2% rezultate pozitive), decît în boala hipertonică (84 cazuri cu rezultate pozitive în 41%). Totuși vîrsta medie a cazurilor cu hipertensiune arterială nefrogenă a fost de 48,1 ani și deci cu mult mai redusă decît cea a cazurilor de boală hipertonică (60,1 ani); s-ar putea deci ca aceste diferențe să fie numai aparente fiind cauzate de diferența de vîrstă.

Reacția Knüchel se pozitivăază mult mai rar în cazurile în care boala hipertonică se asociază cu alte afecțiuni (de exemplu în 12 cazuri ale noastre cu emfizem pulmonar sau cu poliarterita cronică evolutivă) (prezentînd în 25% o reacție Knüchel pozitivă), sau în care hipertensiunea arterială duce la insuficiența ventriculului stîng (17 cazuri cu rezultate pozitive în 29,4%). În aceste două loturi, diferențele față de boala hipertensivă necomplicată sînt reale, vîrsta medie a cazurilor din aceste categorii fiind foarte apropiată.

Reacția Knüchel nu pare a avea a legătură certă cu mortalitatea. Astfel numai 3 din 10 bolnavi care au sucombat în interval de o lună pînă la 3 ani după determinarea probei, au arătat o reacție Knüchel pozitivă.

Am observat destul de frecvent cazuri menționate de altfel și în literatură, în care s-a presupus in vivo prezența unei ateroscleroze confirmată uneori de autopsie cu toate că atât colesterinemia cît și reacția Knüchel nu au arătat devieri de la normal. În aceste cazuri probabil că anumite reacții ale organismului nu permit ca în timpul vieții să se instaleze modificările umorale tipice pentru această afecțiune.

Pentru a elucida aceste reacții am pornit de la presupunerea că un ser sanguin saturat cu colesterină nu va putea ține în soluție decît cantitatea de colesterină care duce la saturarea lui refuzînd un surplus, care în aceste cazuri se va depune pe pereții vaselor sau în anumite depozite ale organismului, sau se va elimina pe diferite căi. Dimpotrivă un ser sanguin care nu este saturat cu colesterină, va accepta o cantitate de colesterină în plus și o va dizolva.

Pentru determinarea capacității colesterinolitice a serului sanguin am întrebuințat tehnica descrisă din nou în anul 1958 de *Loeper și Lemaire* (6). Potrivit acesteia se adaugă unei cantități de 3 ml ser sanguin, 0,02 g de colesterină pură. Amestecul se ține în etuvă timp de 24 ore la o temperatură de 37°C. se face determinarea colesterinemiei în serul filtrat înainte și după adăugirea colesterinei.

Noi am socotit că serul sanguin este saturat cu colesterină, în cazurile în care valoarea colesterinemiei este identică înainte și după adăugare de colesterină. Serul sanguin este hiposaturat în cazul cînd colesterinemia crește după adăugare de colesterină, și este hipersaturat, cînd colesterinemia scade după adăugare de colesterină.

Am aplicat această metodă începînd din luna ianuarie 1959 în 100 cazuri de hipertensiune arterială, angină pectorală și infarct miocardic. 59 din aceste cazuri au pre-

zentat o capacitate colesterinolică pastrată a serului sanguin, deci, hiposaturație față de colesterină. În 5 cazuri, serul sanguin a fost saturat față de colesterină, iar în 36 cazuri capacitatea colesterinolică a fost negativă, deci a existat o hipersaturație a serului sanguin în colesterină, obținându-se după ce s-a adăugat 0,02 g colesterină o scădere a colesterinemiei inițiale.

Vârsta medie în cele 59 cazuri hiposaturate a fost de 57,3 ani, iar colesterinemia lor inițială a fost în medie de 199 mg% înainte și de 225 mg% după ce s-a adăugat colesterină. Cei 41 de bolnavi cu saturație și hipersaturație au avut o vîrstă medie de 61,2 ani și o colesterinemie inițială de 223 mg%, iar după adăugare de colesterină una de 198 mg%. Rezultă așadar ca bolnavii cu serul sanguin saturat sau hipersaturat cu colesterină, prezintă inițial o hipercolesterinemie mai ridicată, decît cei la care serul sanguin nu este saturat. În consecință, hipercolesterinemia peste 220 mg% s-a găsit mai rar în cazurile cu hiposaturație a serului sanguin (18 din 59 cazuri: 30,6%), decît în cazurile cu saturație sau hipersaturație a serului sanguin (18 din 41 cazuri: 43,9%).

Potrivit constatărilor noastre capacitatea colesterinolică a serului sanguin este identică la sexul masculin și feminin. Am confirmat astfel rezultatele lui *Goodt* (2), *Loeper* și *Lemaire* conform cărora capacitatea colesterinolică a serului sanguin se reduce paralel cu vîrsta (vezi tabelul 1).

Tabelul Nr. 1.

Vîrsta în ani	Numărul cazurilor	Cazuri cu hiposaturație colesterinică				Cazuri cu saturație și hipersaturație colesterinică			
		Nr. cazurilor		Cazuri cu hipercolesterinemie		Nr. cazurilor		Cazuri cu hipercolesterinemie	
		absol.	în %	absol.	în %	absol.	în %	absol.	în %
—40	5	1	80,0%	1	25,0%	1	20,0%	0	0 %
41—60	19	30	61,2%	8	26,7%	19	38,8%	8	42,1%
61—	16	25	54,3%	9	36,0%	21	45,7%	10	17,6%
Total:	100	59	59,0%	18	30,5%	41	41,0%	18	43,9%

Totuși așa cum reiese din tabel, capacitatea de a dizolva colestereina nu se pierde în toate cazurile odată cu înaintarea în vîrstă. Ea a rămas intactă și peste vîrsta de 60 ani la 54,3% dintre aterosclerotici. S-ar putea ca la indivizii sănătoși, trecuți de 60 ani, aceste cifre să fie și mai ridicate.

Prezența saturației și hipersaturației colesterinice a serului sanguin în 41% a ateroscleroticilor noștri și prezența unei hipercolesterinemii în numai 43,9% din aceste cazuri, explică și fenomenul că un individ aterosclerotic poate să prezinte o colesterinemie normală. Saturația și hipersaturația colesterinică a serului sanguin se poate observa deci atît în prezența cit și în absența unei hipercolesterinemii și este deci dată nu numai de nivelul colesterinei în sînge, ci și de alți factori, care urmează să fie studiați.

Tabelul 2 arată ca cele mai mari valori inițiale ale colesterinemiei s-au găsit în boala hipertensivă asociată cu arterite aterosclerotice ale membrilor, în boala hipertensivă pură precum și în angina pectorală și infarctele miocardice, asociate sau nu cu boala hipertensivă. Asocierea bolii hipertensive cu alte boli (enfizem pulmonar, poliartrită cronică evolutivă) duce la o scădere a colesterinemiei, tot așa ca și decompensarea ventriculului stîng ca o urmare a bolii hipertensive.

Este interesant că cele mai multe cazuri de hipertensiune arterială asociată cu semne de afecțiuni renale (scleroze renale, glomerulonefrite cronice)

au arătat o hiposaturație a serului sanguin față de colesterină. Această situație care pare a fi mai bună poate să fie însă și aparentă, avându-se în vedere vârsta medie mult mai redusă a acestor cazuri (46,1 ani) față de media generală (58,9 ani). Cele mai multe cazuri cu serul sanguin saturat și hipersaturat din colesterină s-au găsit în grupul cazurilor cu boala hipertonică decompensată (66%). Urmează apoi cazurile de boală hipertonică asociată cu arterite aterosclerotice ale membrilor (46,6%).

Tabelul Nr. 2.

Felul afecțiunii	Numărul cazurilor	Vârsta medie	Colesterinemia		Cazuri cu hiposaturație		Cazuri cu saturație sau hipersaturație	
			inițială	după adăugarea de 0,02 g colester.	abs.	în %	abs.	în %
Boala hipertonică	51	60,7	215	219	31	60,7	20	39,3
Angină pectorală și miocardice	2	54,2	215	231	6	66,7	3	33,3
Boala hipertonică asociată cu arterite aterosclerotice	15	65,9	218	223	8	53,4	7	46,6
Boala hipertonică asociată cu alte boli	10	57,2	191	192	6	60,0	4	40,0
Boala hipertonică decompensată	9	65,2	187	186	3	33,3	6	66,7
Hipertensiune arterială nefrogenă	6	46,1	191	214	5	83,3	1	16,7
Total :	100	58,9	209	213	59	59,0	41	41,0

Se constată, deci, pe baza studiilor noastre, că saturația și hipersaturația colesterică a serului sanguin nu este dată numai de un singur factor, cum ar fi factorul vîrstă, amintit de *Groodt*, sau de *Loeper* și *Lemaire*. Am mai putut constata prezența a încă doi factori, care influențează capacitatea colestero-litică a serului sanguin și anume: 1. hipercolesterinemia și 2. felul, întinderea și localizarea procesului aterosclerotic.

Evident că cei trei factori amintiți se pot combina deseori între ei, intensificându-se uneori efectul reciproc. Mai există probabil și alți factori, încă necunoscuți, care fac ca serul sanguin să-și piardă în anumite circumstanțe capacitatea de a dizolva colestera.

Am executat reacția Knüchel și în 84 cazuri din lotul în — care s-a determinat capacitatea colestero-litică. Din 48 cazuri prezentînd o hiposaturație colesterică, reacția Knüchel a fost pozitivă numai în 14 cazuri (29,1%), iar din 36 cazuri cu saturație sau hipersaturație colesterică reacția Knüchel a fost pozitivă în 19 cazuri (52,7%).

Aceste rezultate par a ne îndreptăți să afirmăm că există două grupe extreme de aterosclerotici. 1. O grupă cuprinzînd cazurile de boală mai puțin avansată, cînd serul sanguin nu este încă saturat în colestera și cînd reacția Knüchel este încă negativă; și 2. O grupă în care boala e mai avansată, cu saturație sau chiar hipersaturație colesterică a serului sanguin și cu reacția Knüchel pozitivă.

În materialul nostru, din prima grupă au făcut parte 34 pacienți, a căror vîrstă medie a fost de 55,0 ani, cu o colestero-nemie medie de 189 mg%. Din a doua grupă au făcut parte 19 pacienți, a căror vîrstă medie a fost de 58,8 ani cu colestero-nemie medie de 226 mg%. Între aceste două grupe extreme, al căror prognostic este probabil diferit, există și categorii intermediare.

În perioada de observație, din lotul bolnavilor cărora li s-a făcut determinarea capacității colesterinolitice a serului sanguin au decedat 4. 3 din aceștia au prezentat o hipersaturație colesterinică a serului sanguin. Și acest fapt pare a arăta, că pierderea capacității colesterinolitice a serului sanguin indică un stadiu mai înaintat al aterosclerozei, prezentînd în același timp și un prognostic mai sumbru.

Cu toate că aplicarea și combinarea metodelor umorale descrise realizează un vădit progres în diagnosticul clinic al aterosclerozei, totuși rezultatele obținute nu sînt încă ideale. Din acest motiv ne propunem ca în viitor să întregim metodele de laborator cu o metodă clinică, de pildă cu metoda elaborată de *Mulfay, Schuller și Waitjuk* (7) și sperăm să îmbunătățim în felul acesta și mai mult posibilitățile de stabilire a diagnosticului intravital al aterosclerozei.

Sosit la redacție: 27 februarie 1960.

Bibliografie

1. K. W. BRUCKEL, D. BERG, H. D. BERGER, H. JOBST, K. KOMMERELL, M. KREBS, G. SCHEITLER: *Zeitschr. Kreislauforsch* 47, 923 (1958); 2. M. DE GROODT: *Verh. Acad. Geneesk. Belg.* 12, 261 (1950); B. I. ILINSKI: *Ann. tele rosiino-sovietice. Seria medicină generală* Nr. 6, pag. 70 (1953); 4. N. KELLER: *Dtsch. med. Wschr.* 82, 454 (1957); 5. LEVINSOHN, citat de STRAT și colab. (8); 6. M. LOEPER și A. LEMAIRE: *Presse médicale* 20 sept. (1958); 7. L. MÜLFAY, L. SCHULLER, P. WAITJUK: *Revista Medicală (Tg.-Mureș)* 2, 33 (1956); 8. C. S. STRAT, S. ZONENREICH, A. BRAUN, Z. COVASNEANU: *Med. Int.* 7, 1, 54 (1955); 9. TIHONRAVOV, citat de Srat și colab. (8);

ДАнные К ВОПРОСУ

КЛИНИЧЕСКОГО РАСПОЗНАВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Гуттман А., Герасе К.

Авторы производили реакцию Кнукеля для определения липопротеидов сыворотки у 160 больных гипертонической болезнью (в части случаев отмечалась грудная жаба, инфаркт миокарда и артерит конечностей), а также нефрогенной гипертонией. В 100 случаях была исследована холестеринорастворяющая способность сыворотки крови. В 59 случаях было отмечено ненасыщенность, в 49 случаях насыщенность или перенасыщенность сыворотки холестерином.

В 28,7% случаев уровень холестерина в крови был выше 270 мг%, в 40% случаев проба Кнукеля была положительна. При сопоставлении этих двух проб в 51,2% случаев было выявлено отклонение от нормы. В 67,4% случаев какаья-либо одна проба была положительна.

CONTRIBUTIONS CONCERNANT LE DIAGNOSTIC CLINIQUE DE L'ATHEROSCLEROSE

A. Huttmann, C. Gberase

Pour déterminer les lipoprotéides sériques les auteurs ont effectué la réaction Knüchel chez 160 malades souffrant d'hypertension artérielle (accompagnée quelquefois d'angine de poitrine, d'infarctus myocardique ou d'artérite des membres), et chez des malades présentant une hypertension artérielle d'origine rénale. Chez 100 malades on a déterminé aussi la capacité du sérum de dissoudre la cholestérine. Parmi ceux-ci 59 ont présenté hyposaturation, et 49 saturation ou hypersaturation du sérum en cholestérine.

28,7% des malades ont présenté des valeurs de cholestérine plus élevées que 270 mg%, tandis que chez 40% la réaction Knüchel a été positive. En associant les deux épreuves on a mis en évidence des modifications pathologiques dans une proportion de 51,2%. Chez 67,4% des cas la positivité, soit de l'une, soit de l'autre réaction, a signalé la saturation ou l'hyposaturation du sérum en cholestérine.