

Clinica de boli infecțioase din Tirgu Mureș
(cond.: prof. dr. L. Kelemen, doctor-docent)

DATE EXPERIMENTALE PRIVIND ETIOPATOGENEZA HIPERTENSIUNII ARTERIALE IN SCARLATINĂ

dr. L. Kelemen, dr. Magda Mózes

După cum am relatat pentru prima oară în 1954, la bolnavii suferind de scarlatină, se poate observa o hipertensiune de durată variabilă (de la câteva zile la mai mulți ani), care apare fără leziunea rinichilor și fără să fie prezente alte noxe cunoscute în etiopatogeneza ei. Între anii 1948—1964 am urmărit 5.121 de bolnavi, din care 3.304 cu vârsta de peste 5 ani. Dintre aceștia 229, adică 7,19% au prezentat hipertensiune. Creșterea cea mai pronunțată a tensiunii arteriale (T. A.), în medie de 30/85 mmHg, s-a observat la grupa copiilor de 5—15 ani (mai ales 11—15 ani). Frecvența maximă, de

11%, a apărut la grupa bolnavilor de 16—20 de ani (8,9%). Nu am luat în considerație acele hipertensiuni care s-au manifestat numai în primele zile ale bolii, când sub efectul toxinelor predomină semnele simpaticotoniei (tabelul nr. 1).

Tabelul nr. 1

Bolnavi internați între anii 1948—1964 suferind de hipertensiune scarlatinooasă

Grupe de vîrstă ani	Numărul cazurilor	Media creșterii tensionale mmHg	Frecvența hipertensiunii arteriale
5—7	78	29,80 11,66	8,36%
8—10	57	29,39 18,65	6,71%
11—15	46	33,38 21,86	4,56%
16—20	32	16,13/ 7,23	10,55%
21—30	15	17,84 7,79	8,45%
30—40	1	9,80 0,20	4,34%

Numeroși autori se ocupă de modificarea T. A. în bolile infecțioase, constatînd incidența acestuia în diferite procente la diversele îmbolnăviri. Explicația variază foarte mult, unii considerînd că leziunea suprarenalelor, alții că spasmul arterelor renale, sau reacția antigen-anticorp este cauza principală a acestui fenomen. Noi ne alăturăm opiniei lui *Bergmann* (2), care consideră că hipertensiunea bolnavilor de scarlatină este de origine nervos-centrală.

Pentru a controla veridicitatea ipotezei noastre am întreprins o serie de experiențe. În primul rînd am testat efectul lichidului cefalorahidian (L.C.R.) — provenit de la bolnavi cu și fără hipertensiune — asupra tensiunii arteriale la cîini, injectîndu-l suboccipital; am constat că cel al bolnavilor cu hipertensiune a provocat o creștere a T.A. în medie de 28,3%. Valorile cele mai ridicate au fost cauzate de L.C.R.-ul bolnavilor între 11—15 ani (fig. nr. 1).



L.C.R. al bolnavilor de scarlatină fără hipertensiune, al persoanelor sănătoase, precum și al cîinilor martor nu a produs creșterea T.A., valoarea medie a experiențelor indicînd chiar o scădere ($-3,70\%$). De asemenea, L.C.R., inactivat anterior prin căldură nu a produs nici o modificare (10, 11).

Datele menționate pledează pentru existența unei substanțe în L.C.R. al bolnavilor de scarlatină cu hipertensiune, care direct — pe cale nervoasă —

sau indirect — pe cale umorală — declanșează o vasoconstricție periferică. Următoarele experiențe au avut scopul de a identifica — pe cit posibil — această substanță.

Natural, trebuie să ținem cont de faptul că T.A. este o rezultantă, oglindind efectul a o sumedenie de factori, care acționează în „mozaic” (17). Se modifică activitatea centrului vasomotor, sensibilitatea căilor aferente, sau se poate altera conținutul în enzime și substanțe minerale a peretelui vascular. Substanțele umorale, cum ar fi kininele și sistemul renină-angiotensină-aldosteron sau vasopresina pot avea și ele un rol, efectul lor tensional fiind recunoscut de majoritatea autorilor. De aceea și în hipertensiunea bolnavilor de scarlatină ne putem aștepta la modificări în activitatea mai multor factori ce reglează tensiunea.

Mai mulți autori printre care *Granieri* (6) și *Klaus* (14) au observat în ceea ce privește L.C.R., că injectând la ciini potasiu suboccipital, T.A. crește. Aceste constatări ne-au îndemnat să determinăm la 18 bolnavi de scarlatină cantitatea de potasiu și sodiu din L.C.R. Valoarea medie a fost 2,60, respectiv de 138 mEq l, valoare care nu diferă de valoarea martor (2,51 și 138 mEq l). Nu am găsit nici o legătură între oscilațiile potasiului din L.C.R. și tensiune, sau alte caracteristici ale bolii (gravitate, ziua bolii, complicații etc.) (13).

În următoarea serie de experiențe am cercetat, dacă conținutul în substanțe cu acțiune asupra musculaturii netede din serul bolnavilor de scarlatină diferă de cel al persoanelor sănătoase (12).

Am urmărit in vitro efectul serului provenit de la 76 bolnavi de scarlatină asupra coarnelor uterine ale cobailor virgini în anestr. Pentru compararea efectului am folosit oxiton 10^{-5} , în doză de o picătură. Contractia produsă de ser am raportat-o la cea provocată de oxiton și am exprimat rezultatul în procente. Am fost nevoiți să ne mărginim la testări biologice (care sînt destul de neprecise și nespecifice), neavînd la dispoziție metode mai adecvate pentru determinarea structurii chimice a substanței căutate.

La 23 de persoane sănătoase activitatea serului a fost în medie de 5,4%. Dintre serurile bolnavilor de scarlatină (la 76 de bolnavi 98 determinări) 58 de seruri recoltate de la 46 de bolnavi (60,5% din total) au avut un efect foarte intens, în medie de 84,2%.

Rezultatele acestor experiențe ridică problema substanței care produce contractia musculaturii netede. Coarnele uterine ale cobailor nu reacționează la kinine și angiotensină, se relaxează sub efectul adrenalinei, dar se contractă la histamină, acetilcolină, vasopresină și ergotamină (15). Dacă am putea dovedi că substanța în cauză este vasopresina, sau acetilcolina, am avea încă o dovadă în sprijinul ipotezei noastre că hipertensiunea din scarlatină este de origine nervos-centrală.

Se poate presupune deci, că modificarea survenită sub efectul toxinei eritrogene în sistemul nervos central duce la eliberarea unei substanțe vasoactive și la creșterea cantității acesteia în L.C.R. (probabil și în ser). Substanța produce vasoconstricție arteriolară și capilară, mărind tensiunea.

Comparînd valoarea T.A. cu efectul serului asupra coarnelor uterine de cobai, am observat că ele nu în toate cazurile se modifică paralel. Presupunem că, substanța vasoactivă contribuie doar la compensarea hipotensiunii declanșate de starea toxiinfecțioasă, uneori însă poate produce și hipertensiune. Din aceste constatări reiese că, nu substanța pusă în evidență este singura responsabilă de valoarea T.A.

Următoarea serie de experiențe (23) a fost efectuată pentru determinarea cantității de bradikinină și angiotensină din serul a 79 de bolnavi de scarlatină, la care am efectuat în total 352 de examinări. Și cu această oca-

zie am fost nevoiți să recurgem la testări biologice. Pentru testarea bradikininei am folosit corn uterin atropinizat de șobolan în anestr (cu castrare și administrare prealabilă de sintofolină) (7), iar pentru angiotensină 3—4 cm din partea ascendentă a colonului de șobolan (19). Cornul uterin a fost suspendat în soluție Tyrode, iar colonul în soluție Krebs-Ringer. După ce am determinat efectul serului, am înregistrat contracția produsă de corn sub efectul oxitonului 10^{-5} în doză de 1 ml și a colonului sub efectul acetilcolinei 10^{-7} în aceeași doză. Și în cazul acestor experiențe efectul serurilor a fost exprimat în procente.

La lotul martor (44 persoane adulte) valorile au fost de 5,06% pentru bradikinină și de 7,41% pentru angiotensină. Am constatat că în serul bolnavilor de scarlatină valoarea bradikininei și a angiotensinei este crescută față de valoarea martor. La bolnavii fără complicații, valoarea bradikininei întrece pe cea a angiotensinei, fiind de 34,32, respectiv de 23,84%. La bolnavii care au evoluat cu complicații (hepatită toxică, glomerulonefrită difuză acută) raportul s-a inversat, angiotensina atinge valori de 67%, iar bradikinina de 54%. Atât cantitatea bradikininei, cât și cea a angiotensinei prezintă maximum în primele două săptămâni ale bolii. La bolnavii de scarlatină cu hipertensiune am constatat o valoare mai ridicată a bradikininei (38,4% față de 32,2% a angiotensinei), iar la bolnavii cu glomerulonefrită difuză acută valoarea angiotensinei (79,39%) a depășit pe cea a bradikininei (45,32%).

Rolul angiotensinei (At) în etiopatogeneza hipertensiunilor este controversată, majoritatea autorilor susțin însă că are un rol determinant și că acționează prin vasoconstricție periferică (17). Cei mai mulți (16, 20, 22) susțin că își desfășoară efectul prin intermediul catecolaminelor, măriindu-le cantitatea și crescând sensibilitatea vasculară față de ele, respectiv intensificând sinteza aldosteronului (3, 4, 5). În baza celor constatate, considerăm și noi că angiotensina are un rol important în reglarea tensiunii bolnavilor de scarlatină. Credem că, în cursul bolii efectul central, dar mai ales periferic al toxinei eritrogene periclitează tensiunea și pentru compensare se declanșează reacții ce tind să ridice tensiunea, eliberându-se substanțe vasoactive.

O altă problemă este cea privind explicația valorii ridicate a bradikininei. Una din explicații ar putea fi aceea, că apare ca urmare directă a stării toxice, care include activarea de proteaze cu formare de kinine și plasmină (18), al căror efect se manifestă concomitent (21). O consecință a creșterii cantității plasminiei ar trebui să fie tulburarea procesului de coagulare (intensificarea fibrinolizei). Cercetările noastre preliminare arată însă, că fibrinoliza rămâne în limitele normale, totuși cantitatea de bradikinină este incontestabil mai ridicată. În literatură nu am găsit date privind cantitatea de bradikinină și plasmină existentă în scarlatină sau alte boli infecțioase.

Rolul bradikininei în tot acest proces poate fi explicat în mod diferit. Benetato, în 1948, a demonstrat pe ciini cu metoda capului cu circulație somatocefalică izolată, că administrat pe cale intracarotidiană la animalul receptor cu sinusurile carotidiene denervate, determină regulat în trunchiul acestora o creștere a T.A. Acest efect se datorește descărcării masive a mediatorilor adrenergici la nivelul centrilor simpatoadrenergici bulboencefalici. Autorul consideră că bradikinina poate ajunge în contact cu structurile nervoase simpatoadrenergice, cu stimularea acestora, mai ales în stările de agresiune (3). În baza acestora și cantitatea de bradikinină ar crește în cursul scarlatinei, ca și celelalte substanțe vasoactive, pentru compensarea tensiunii pericliteate.

Efectul unanim acceptat, că bradikina produce hipotensiune, ne obligă să presupunem și o altă explicație. Starea toxică din scarlatină tinde să declanșeze o hipotensiune prin parasimpaticotonia instalată sau acționând direct asupra reactivității vasculare, iar indirect prin activarea proteazelor și eliberarea de kinine; astfel cantitatea bradikininei crește acționând hipotensiv. Această situație produce în centrul nervoși o tendință de restabilire a echilibrului hemodinamic, în care scop producția substanțelor vasoconstrictoare se mărește.

Nu putem afirma cu certitudine că exclusiv substanțele evidențiate de noi sînt responsabile de declanșarea hipertensiunii. Cercetările noastre continuă, în scopul de a elucida, dacă toxina eritrogenă are vreo componentă cu efect hipertensiv sau dacă eliberează în organism — în L.C.R. sau în ser — o substanță cu un asemenea efect. Trebuie să demonstrăm în mod incontestabil contribuția sistemului nervos central în acest proces, respectiv calea aferentă (nervoasă și umorală) prin care se realizează hipertensiunea. Astfel, vom găsi explicația de ce hipertensiunea apare mai frecvent în scarlatină decît în alte boli infecțioase și vom putea răspunde și la întrebarea, care sînt acele caracteristici ale terenului, care determină ca la unele persoane bolnave de scarlatină tensiunea să se situeze la un nivel mai ridicat.

Bibliografie

1. BENETATO GR., BUBUIANU E., CÎRMACIU R., GĂLEȘANU E.: Fiz. Norm. Pat. (1968), 14, 1, 21; 2. BERGMANN G.: Funktionelle Pathologie. Ed. Springer, Berlin, 1936; 3. BIRON P., KOIW E., NOWCZINKI W., BROUILLET J., GENEST J.: J. Clin. Invest. (1961), 40, 338; 4. BROWN J.J., LEVER A. F., ROBERTSON J. I. S.: Schweiz. Med. Wschr. (1967), 97, 50, 1679; 5. DAVIES-JONES G.A.B., COX J. R.: Clin. Sci. (1965), 28, 3, 591; 6. GRANIERI U., BOGAERT A.: Arch. Mal. Coeur (1968), 61, 1450; 7. GROSU L.: Comunicare personală; 8. KELEMEN L., KASZA L., VÉGH A.: Acta Med. Hung. (1954), 6, 3—4, 28, 283; 9. KELEMEN L., KASZA L., VÉGH A.: Stud. Cerc. Med. (1957), 8, 1—2, 173; 10. KELEMEN L., MAROS T., D. GROSS K., MÓZES MAGDA: Zschr. inn. Med. (1966), 21, 9, 274; 11. KELEMEN L., MAROS T., D. GROSS K., MÓZES M.: Documentation (1967), 3, 1, 19; 12. KELEMEN L., MÓZES M., B. SZABÓ J., B. LÁSZLÓ M.: Rev. Med. (1967), 3—4, 303; 13. KELEMEN L., LÁSZLÓ B. M., SZABÓ B. J., MÓZES M.: Valoarea potasiului și sodiului în lichidul cefalorahidian în unele boli infecțioase. Comunicat la a VII-a Sesiune științifică, I.M.F. Tîrgu Mureș, 1969; 14. KLAUS W.: Der Elektrolytstoffwechsel von Hirngewebe und seine Beeinflussung durch Narkotika. Anaesthesiologie und Wiederbelebung II, Ed. Springer, Berlin—Heidelberg—New-York, 1967; 15. KOVÁCS A.: A kísérletes orvostudomány vizsgáló módszerei, I. Akad. Kiadó, Budapest, 1954; 16. Mc. CUBBIN J. W., PAGE J. H., DE MOURA R. S.: Science (1965), 149, 3690; 1394; 17. PAGE J. H.: Le traitement médicamenteux de l'hypertension, Ciba, Bâle, 1965; 18. PETTINGER W. A., YOUNG R.: Life Sciences (1970), 9, 1, 313; 19. REGOLI D., VANE J. R.: Physiol. (1966), 183, 3, 513; 20. SALMON J., LECOMTE J.: C. R. Soc. Biol. (1966), 160, 6, 1334; 21. SALNERAI T.: Exc. Med. Cardiovasc. (1966), 7, 2056; 22. SCROOP G. C., WALSH J. A., WHELAN R. F.: Clin. Sci. (1965), 29, 2, 315; 23. SZABÓ B. JULIA, PÁLFFY G. OLGA, MIȘ B. ELVIRA, MÓZES MAGDA, KELEMEN L.: Substanțe vasoactive în serul bolnavilor de scarlatină (sub tipar).