

EXPERIENȚE REFERITOARE LA ROLUL HISTAMINEI ÎN ȘOCUL HEMOLITIC

Dr. Szabó I., Dr. Hadnagy Cs., Incze S.

Prin cercetările noastre precedente am arătat că șocul hemolitic nu este cauzat de toxicitatea hemoglobinei eliberate în cursul hemolizei, ci este rezultatul reacției d-antigen-anticorp, consecința a întâlnirii dintre aglutinogenul străin și haemoaglutininele proprii. Prin urmare credem că șocul hemolitic se aseamănă șocului anafilactic. Ne-am străduit să dovedim aceasta prin experiențele noastre din trecut. Astfel am dovedit, că perturbația în funcția renală, care survine în șocul hemolitic experimental, nu e cauzată de obliterarea tubilor renali prin precipitarea hemoglobinei. Animalul care a suportat odată șocul hemolitic, devine până la un anumit grad refractar față de un nou șoc. În cursul șocului hemolitic, survine un haraj hepatic, scurgerea limfei prin ductul toracic se intensifică, ca și în șocul anafilactic. Calciul, acest medicament antialergic administrat înaintea șocului hemolitic, diminuează intensitatea acestuia. Transformările histopatologice ale parenchimului organelor în șocul hemolitic sînt asemănătoare cu cele observate în șocul anafilactic. În scopul completării acestor cercetări ne-am propus să studiem rolul histaminei în mecanismul șocului hemotransfuzional, fiind un fapt cunoscut, că eliberarea acestei substanțe joacă un rol fundamental în desfășurarea fenomenelor anafilactice și alergice.

După cercetările lui *Eppinger* oboseala musculară survine foarte curînd în șocul histaminic și în cel peptonic. Diminuarea capacității activității musculare nu se datorește unei slabe deserviri cu oxigen (în urma hipotensiunii arteriale), deoarece comprimarea arterei care alimentează mușchiul, respectiv inhalarea de azot, nu duce așa de rapid la oboseala musculară. După *Eppinger* peretele capilar suferă modificări esențiale în urma acțiunii histaminei, respectiv a peptonei, care împiedecă difuziunea oxigenului din sînge spre țesutul muscular; mușchiul lucrează într-un mediu relativ anoxic, procesele de restituție devin imperfecte și astfel oboseala survine rapid.

Pornind de la aceste observații, am studiat oboseala musculară în șocul hemolitic, avînd în vedere că și în șocul hemolitic una din consecințele cele mai importante este leziunea peretelui capilar (*Petrov, Kraevski și Nemenova*).

Experiențele noastre au fost executate pe cîini și pe pisici sub narcoza de cloralhidrat-morfină. Am excitat mușchiul gastrocnemian cu un curent electric de inducție de 60 de ori pe minut, pe cale indirectă prin nervul sciatic preparat. Conracțiunile musculare le-am înregistrat pe un chimograf cu rotație lentă, prin intercalarea unui miograf corespunzător. În același timp am înregistrat și presiunea arterială (în artera femorală).

Șocul hemolitic l-am provocat în felul descris în lucrările noastre precedente (injectînd animalelor de experiență 2-4 cm³/kilocorp de sînge uman) în vena femorală.

În 14 cazuri din 17, după scăderea presiunii sanguine a început să se îngusteze și amplitudinea mecanogramei mușchiului gastrocnemian, contracțiunile devenind din ce în ce mai slabe. După revenirea din șoc, oboseala musculară a dispărut, amplitudinea contracțiilor a revenit la mărimea inițială. În figura Nr. 1 în partea superioară se află mecanograma mușchiului gastrocnemian, iar dedesubt curva presiunii sanguine. După ce administrăm 2 (respectiv 4) cm³ de sînge heterogen/kilocorp, amplitudinea contracțiilor musculare se îngustează. În cîteva cazuri activitatea musculară a rămas mai redusă și după revenirea presiunii sanguine la normal.

În 3 cazuri transfuzia sîngelui heterogen nu a fost urmată de oboseală musculară. În aceste 3 experiențe șocul a fost — judecînd după comortarea presiunii sanguine, — foarte ușor, respectiv nici nu s-a produs. Într-un astfel de caz nu am putut provoca scăderea presiunii sanguine nici cu o doză mare de histamină.

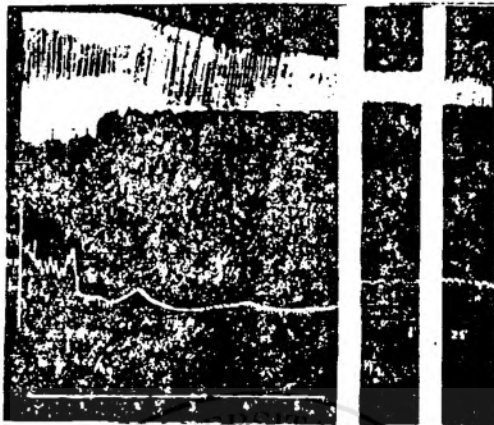


Fig. 1. Oboseala musculară cauzată de șoc. Sus: mecanograma mușchiului gastrocnemian. Jos: presiunea arterială. Sugeata indică momentul provocării șocului prin injectarea de sînge uman.

Pentru a verifica aceste rezultate, am produs în experiențele de control o scădere durabilă a presiunii sanguine cu injecții intravenoase de acetilcolină, examinînd între timp activitatea musculară în modul arătat mai sus. Administrarea acetilcolinei a fost efectuată în așa fel încît scăderea presiunii sanguine să fie de aceeași intensitate și de aceeași durată, ca în cazul șocului hemolitic experimental. În unele cazuri am provocat o hipotonie mai pronunțată și de durată mai lungă.

Cu acetilcolină am executat 7 experiențe; activitatea musculară a rămas în toate cazurile neschimbată.

Intr-una din experiențe, am provocat șoc hemolitic — observînd diminuarea activității musculare —, iar după revenirea din șoc și restabilirea activității musculare normale, am provocat cu acetilcolină o scădere a presiunii sanguine de intensitate și durată identică cu aceea observată în șoc. În acest din urmă caz, amplitudinea contracțiilor musculare nu s-a îngustat.

Rezultatele experiențelor noastre arată, că în cursul șocului hemolitic provocat la cîini prin injecții de sînge heterogen (uman) se produc în țesutul muscular, respectiv în peretele capilar modificări funcționale similare acelor observate de *Eppinger* după administrarea de histamină, respectiv peptonă. Oboseala nu este rezultatul scăderii presiunii sanguine (adică al irigației insuficiente cu sînge), deoarece — după cum am văzut — hipotonia provocată cu acetilcolină nu duce la oboseala musculară. Aceasta o dovedesc și cazurile de șoc hemolitic experimental, la care după revenirea la normal a presiunii sanguine, activitatea musculară a mai continuat a fi cîtva timp redusă.

Din rezultatele experiențelor noastre reiese și faptul că în urma acțiunii acetilcolinei nu se produc în țesutul muscular leziuni ca cele observate în legătură cu șocul hemolitic, cel histaminic și peptonic.

În seria următoare de experiențe am examinat felul în care reacționează la transfuzia singelui heterogen, animalele care au fost tratate cu histamină. Noi am pornit de la rezultatele lui *Rusznýk*, *Karády* și *Bentshâth*, care au demonstrat că tratamentul cu histamină apără organismul nu numai față de histamină, ci este capabil să atenueze respectiv să înlăture șocul anafilactic. După cercetările lui *Farmer* uterul cobailor sensibilizate, iar apoi trații cu histamină, este mai puțin sensibil față de antigenul specific decît uterul animalelor netratate. Experiențele amintite dovedesc că histamina — respectiv eliberarea unor substanțe de natură histaminică — joacă un rol important în declanșarea simptomelor șocului anafilactic.

În cursul cercetărilor noastre, am pregătit 10 ciini cu histamină. Animalele au primit timp de 3 zile câte 0,5 mg zilnic, în următoarele 3 zile câte 1 mg, iar în zilele a 7-a și a 8-a de două ori zilnic câte 1 mg. — sub formă de injecții subcutanate. În după amiaza zilei a 9-a, am provocat la animalele astfel pregătite șoc hemolitic, în felul descris în lucrările noastre anterioare (în narcoză de cloralhidrat-morfină, prin injecția unei cantități de 1 cm³/kilocorp) de singe uman, respectiv 0,5 cm³ dintr-o suspensie de eritrocite umane. Presiunea sanguină am înregistrat-o pe cale sîngerindă.

Curbele de presiune sanguină astfel obținute le-am comparat cu cele obținute în experiențele de control. Aceste experiențe de control le-am executat, provocînd șoc hemolitic (în modul arătat mai sus), la animalele netratate cu histamină. Injectînd 1 cm³/kilocorp de singe uman, respectiv 0,5 cm³ suspensie de eritrocite umane, am observat în toate cazurile o scădere însemnată a presiunii sanguine, presiunea sistolică s-a micșorat, respectiv a și dispărut. Presiunea sanguină a revenit numai peste 10—20 de minute la normal. Rezultatele celor 6 experiențe de control sînt arătate în tabloul Nr. 1. curba presiunii sanguine a uneia dintre aceste experiențe se poate vedea în figura 2.

Tabloul Nr. 1.

Numărul exper.	Tensiunea arterială inițială în mm. de merc.	Tensiunea arterială minimă în mm. de merc.	Scăderea tensiunii sistolice în mm. de merc.	Amplitudinea tensiunii în șoc. în mm. de merc.	Durata șocului în minute
1.	130/105	105/103	25	2	20
2.	155/140	135/129	20	6	12,5
3.	135/122	99/99	36	0	10
4.	135/125	55/55	80	0	15
5.	125/85	85/83	40	2	17,50
6.	125/75	47/43	78	4	15
In medie	134,4/108,6	87,6/85,3	$M_1 = 46,5$ $\sigma_1 = 23,91$ $PE_{M_1} = 6,57$	$M_3 = 2,3$ $\sigma_3 = 2,13$ $PE_{M_3} = 0,58$	$M_5 = 15$ $\sigma_5 = 2,66$ $PE_{M_5} = 0,73$

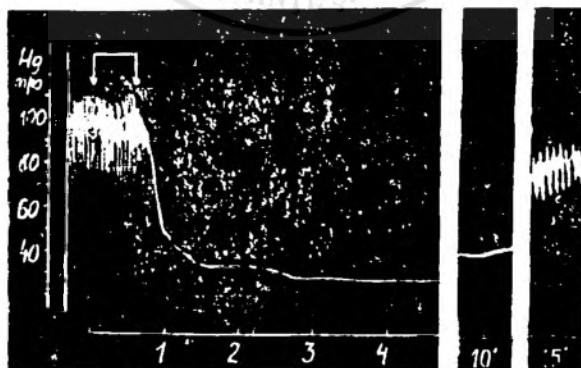


Fig. 2. Experiența de control. Curba presiunii arteriale în șocul provocat prin injecțarea intravenoasă a 0,5 cm³/kg corp masă eritrocitară umană.

Animalele tratate cu histamină au reacționat în felul următor (v. tabloul II.): în 7 cazuri s-a produs un șoc ușor și de scurtă durată (3—7 minute), cu o scădere mică a presiunii sanguine. Gradul și durata scăderii presiunii sanguine au fost în toate aceste 7 cazuri mai mici decât în cazul animalelor martore (netratate cu histamină). Figura 3. arată curbele presiunii sanguine la două din astfel de experiențe. Se poate remarca că presiunea sistolică se micșorează, dar nicidecum în măsura observată la animalele martore. În curba de sus presiunea sanguină nu a scăzut, iar în cea de jos arată numai o ușoară scădere.

Tabloul Nr. II.

Nr. exper.	Tensiunea arterială inițială în mm. de merc.	Tensiunea arterială minimă în mm. de merc.	Scăderea tensiunii sistolice în mm. de merc.	Amplitudinea tensională în șoc. în mm. de merc.	Durata șocului în minute
1.	105/67	77/69	28	8	6
2.	119/97	107/83	10	24	4,5
3.	85/73	60/55	25	5	5
4.	147/117	121/109	26	12	3
5.	110/96	85/79	25	6	3,5
6.	89/69	55/49	34	6	7
7.	117/95	79/73	38	6	4
8.	110/90	105/95	5	10	3
9.	89/77	38/35	51	3	18
10.	105/95	105/95	0	10	0
In medie	107,4/87,6	83,2/74,2	$M_2=24,2$ $\sigma_2=14,76$ $PE_{M_2}=3,15$ S.D. $M_1-M_2=3,05$	$M_4=9,0$ $\sigma_4=3,62$ $PE_{M_4}=1,19$ S.D. $M_3-M_4=5,03$	$M_6=5,4$ $\sigma_6=4,57$ $PE_{M_6}=0,975$ S.D. $M_5-M_6=7,85$

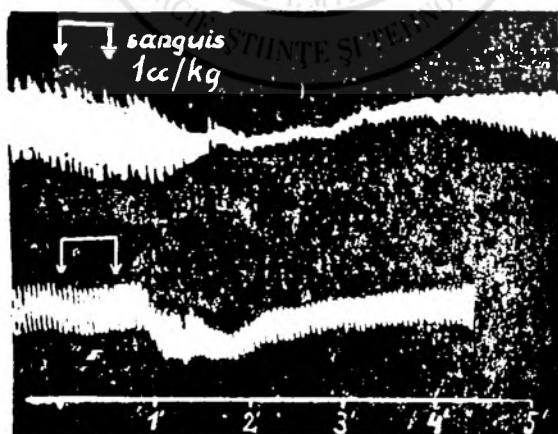


Fig. 3. Șocul obținut la 2 ciini tratați în prealabil cu histamină.

În două cazuri curba presiunii sanguine abia arată vreo abatere de la normal (experiențele Nr. 2 și Nr. 10), șocul hemolitic nu s-a produs. Pregătirea cu histamina a înlăturat apariția șocului. Una din experiențe a dat rezultat negativ (experiența Nr. 9), întrucât tratamentul cu histamină n-a fost în stare să pareze producerea șocului. În acest caz s-a produs un șoc grav, asemănător cu cele observate în experiențele de control.

Examinând cele 2 tabele, putem vedea că seria animalelor tratate cu histamina prezintă o tensiune arterială inițială mai scăzută decât aceea a animalelor de control. Cauza acestui fenomen nu o cunoaștem. Probabil e consecința tratamentului de 8 zile cu histamina.

În urma provocării șocului tensiunea arterială scade la animalele martore — în medie de la 134/108 la 87,85. Presiunea sistolică prezintă deci o scădere de 34,7%. În schimb, seria animalelor tratate cu histamina nu prezintă decât o scădere de 22%. Scăderea tensiunii sistolice la seria animalelor de control de 46,5 mm Hg/M₁; la seria animalelor tratate cu histamina este de 24,2 mm Hg/M₂. Prețuiernd materialul statistic, am găsit ca este o diferență semnificativă între M₁ și M₂ S. D. M₁—M₂=3,5 ceea ce arată că gradul șocului hemolitic este în mod semnificativ atenuat la seria animalelor tratate în prealabil cu histamina.

În cursul șocului hemolitic diferența dintre presiunea sistolică și diastolică s-a micșorat mai puțin la animalele tratate cu histamina decât la cele netratate. Media în șoc la animalele de control (M₄) este de 20,5 mm Hg respectiv 2,5 mm Hg — 91%, iar la animalele tratate cu histamina (M₃) este de 19,8 mm Hg respectiv 9 mm Hg — 54%. Diferența semnificativă între M₃—M₄=2,05 arată că tratamentul preventiv cu histamina atenuează foarte mult gravitatea șocului.

În ceea ce privește durata șocului în minute, vedem că acesta este la animalele de control în medie de 1,37 minute, iar la cele tratate de 0,4 minute. Diferența semnificativă între cele două grupe: D. S. M₅—M₆= 1,80.

Aceste date arată că tratamentul preventiv cu histamina atenuează șocul hemolitic.

Experiențele noastre ne permit să tragem concluzia că histamina, respectiv clonidina de substanțe histaminice, joacă un rol însemnat în șocul hemolitic, ca și în sindromul anafilactic. Din experiențe reșese, că tratamentul cu histamina atenuează șocul sau chiar apără complet organismul de șoc nemotransfuzional.

Concluziuni:

În experiențele noastre executate pe ciini și pisici am examinat: 1. oboseala musculară în șocul hemolitic; 2. șocul hemolitic după adaptare la histamina.

Rezultatele experiențelor le putem rezuma în cele ce urmează:

1. În șocul hemolitic oboseala musculară survine foarte rapid. Oboseala nu se datorește numai scăderii presiunii sanguine, deoarece hipotonia provocată de acetilcolină nu este urmată de oboseală musculară. Activitatea diminuată a mușchilor persistă în unele cazuri și după revenirea presiunii sanguine la normal.

2. La ciini tratați în prealabil cu histamină șocul hemolitic provocat cu transfuzie de sînge heterogen (uman) se desfășoară mult mai ușor decât la animalele netratate. În unele cazuri șocul nici nu s-a produs.

Experiențele pledează pentru teoria care susține că șocul hemolitic și cel anafilactic sînt procese înrudite, arătînd că histamina, respectiv substanțele de natură histaminică, joacă un rol important în patogenia șocului hemolitic, la fel ca și în cazul șocului anafilactic.