

Clinica medicală nr. II din Tîrgu Mureş (cond.: prof. dr. E. Horváth,
doctor în medicină)

**CERCETĂRI EXPERIMENTALE ŞI STUDII CLINICE DIN DOMENIUL
ATEROSCLEROZEI EFECTUATE ÎN ULTIMUL DECENIU
LA CENTRUL MEDICAL DIN TÎRGU-MUREŞ ***

Nota I

dr. E. Horváth, dr. Z. Brassai

Ateroscleroza constituie una din problemele majore ale medicinei contemporane. Actualitatea cercetărilor medicale în acest domeniu este determinată de doi factori: a) creşterea progresivă a incidenţei şi prevalenţei bolilor vasculare degenerative şi b) afectarea din ce în ce mai frecventă a populaţiei tinere de aceste îmbolnăviri.

Lupta împotriva aterosclerozei se desfăşoară pe un front larg, organizat şi coordonat de O.M.S., cu participarea activă a ţării noastre. Cercetările naţionale şi internaţionale cuprind atît studii epidemiologice, analizînd factorii de risc — ca sedentarismul, alimentaţia hiperlipidică, fumatul, componentul genetic, emotivitatea, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hiperponderabilitatea — în apariţia şi dezvoltarea aterosclerozei, cît şi cercetări experimentale legate de problemele de actualitate ale momentelor patogenetice de bază: 1. hiper- şi dislipidemia patologică, 2. braditrofismul peretelui vascular şi 3. diateza trombogenă. Cercetări mai recente relevă rolul celulelor musculare netede în aterogeneză. Acestea încărcîndu-se cu lipoproteine de densitate joasă şi de glicoproteine, îşi pierd nucleii şi se transformă treptat într-o masă amorfă impregnată de cristale de colesterol. Modificarea permeabilităţii endoteliale permite pătrunderea exagerată a lipoproteinelor în peretele arterial, avînd ca urmare o hipoxie parietală şi alterări de structură. Trombocitele se dovedesc a avea capacitatea de sinteză a unor lipide, precum şi pe aceea de a produce factori de coagulare cu structura lipoproteică (tromboplastina plachetară). Trombocitele pe de altă parte, măresc permeabilitatea endotelială, eliberînd în inimă substanţele lipidice. Elastina peretelui vascular poate fi deteriorată de o enzimă — elastoza — produsă de pancreas şi de trombocite; în acelaşi timp se ia în consideraţie un proces de imunitate, legat de descoperirea unor anticorpi (antielastină), care acţionează în acelaşi sens. Prin prisma concepţiei contemporane ateroscleroza apare ca o boală metabolică generală — care debutează încă din primele decenii ale vieţii — caracterizată nu de primordialitatea unuia sau altuia dintre factorii enuneraţi, ci de procese integrate cu dominante episodice şi cu o indiscutabilă intercondiţionare.

Cercetările desfăşurate în ultimul deceniu — atît la nivelul catedrelor I.M.F., al Clinicilor, cît şi în cadrul Centrului de cercetări medicale al Academiei de ştiinţe medicale din Tîrgu Mureş — s-au axat în jurul acestor probleme, încadrîndu-se în mod organic în planul naţional şi internaţional al studiului aterosclerozei.

În cele ce urmează vom rezuma — în mod sintetic — rezultatele acestor cercetări experimentale, studii clinice şi preocupările de reabilitare.

* Articol rezumativ publicat cu ocazia lunii mondiale a Cardiologiei din 1972, organizată de O.M.S.

Colectivele Clinicii medicale nr. 1 și cel al Disciplinei de igienă a alimentației — conduse de *Dóczy* și *Bedő* — în perioada 1960—1967, s-au ocupat cu rolul factorilor nutritivi în ateroscleroza experimentală. Studiind efectul diferitelor tipuri de regim asupra metabolismului lipidic, precum și rolul fructozei, glucozei și al potasiului în aterogenează la iepuroaicele de casă, au înregistrat următoarele observații: la animalele ținute cu dietă aterogenă și tratate cu fructoză colesterolemia nu se ridică, pe cind la cele tratate cu glucoză colesterolemia crește evident. Colesterolemia cea mai ridicată se constată la animalele tratate cu potasiu, cu toate acestea, la acest lot leziunile vasculare ateromatoase, sînt cele mai reduse. Pe baza unor experiențe repetate și concludente, autorii accentuează faptul că, în ateroscleroza provocată cu colesterol administrarea concomitentă a glucozei poate agrava modificările vasculare. Fructoza, din contră, are un efect protector și diminuează depozitarea colesterolului în peretele aortic. Dacă animalele primesc potasiul simultan cu colesterolul, se obțin valorile cele mai crescute de lipemie și colesterolemie, în contrast cu leziunile ateromatoase minime. Explicația acestei observații ar fi că potasiul inhibă depunerea colesterolului pe peretele vascular. Tot în cadrul acestor experiențe s-a constatat că, administrarea colesterolului alimentar provoacă și modificări miocardice care nu pot fi explicate numai prin ischemie. Această observație indică faptul că acești factori contribuie la dezvoltarea procesului aterosclerotic și pot provoca în mod direct și degenerescențe în fibra miocardică (1, 26, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 101, 104, 105, 106).

Cercetările morfologice și biochimice, conduse de *Schuller* și *Kerekes*, au evidențiat în urma alimentației aterogene la iepuri depuneri de colesterol în iris, în corioidă, în corpii ciliari și în procesele ciliare. Modificările cristalinului ocular — în hipercolesterolemia experimentală — au fost studiate de același colectiv. În cadrul experiențelor s-a constatat o creștere semnificativă a colesterolului din cristalinul animalelor supuse unui regim cu colesterol, față de cristalinul animalelor martore, fapt nerelatat încă în literatura de specialitate (93, 94, 95, 96).

Alte studii histologice s-au ocupat cu leziunile sistemului nervos periferic în ateroscleroza umană, problemă mai puțin studiată în patologia cardiovasculară. Astfel *Kelemen* și *Brassai* (1968, 1969), în cursul studiului neurohistologic al cordului în fibrilația atrială de origine aterosclerotică, au constatat că elementele nervoase din peretele atrial prezintă leziuni cronice, ischemice și distrofice de grad diferit. În schimb plexurile și fibrele nervoase care se îndreaptă spre miocardul septului interventricular, sau care asigură inervația fibrelor miocardice excitoconductive, în marea lor majoritate au un aspect normal. Leziunile găsite în sistemul nervos intracardiac, pot fi considerate ca o cauză importantă a tulburărilor de ritm cardiac (18, 54, 55). Studiind retinele umane, provenite din materialul necroptic, *Kelemen* și *Fodor* (1968) au constatat cu ajutorul metodei de impregnare că atît în boala hipertonică, cît și în diabetul zaharat elementele nervoase din retină suferă unele leziuni degenerative, pe lângă care apar și tendințe de regenerare. S-au găsit leziuni — mai moderate — și la nivelul plexurilor nervoase perivasculare vegetative (53). Aspectele histomorfologice și histochimice ale vaselor retiniene în ateroscleroză și în diabetul zaharat au fost studiate de *Săbădeanu* (1971). Cercetările au demonstrat că, în ateroscleroză sînt afectate în primul rînd celulele endoteliale ale vaselor retiniene, care sînt înglobate într-un material hialinos, deus în membrana bazală; pericitele prezintă modificări numai într-o fază mai înaintată a bolii. În diabetul zaharat sînt afectate în primul rînd pericitele, degenerescența și dispariția lor predispozează la formarea microanevrismelor, care apar în mod constant pe locurile aceluare (92).

În vederea obținerii pentru experimente cronice a unui infarct miocardic decelabil pe ECG, pe care să se poată studia diferitele aspecte ale acestei probleme, în 1969 *Maros* și colab. au instituit un procedeu experimental de obstrucție coronariană lentă și gradată, bazat pe proprietățile turgescențe ale *Laminariei* digitale (59, 60). Modelul experimental conceput de *Maros* și colab. face posibilă producerea unor infarcte de mare extindere, creînd astfel premisele trecerii în circulația sistemică a unor cantități însemnate de fracțiuni proteice cu rol antigenic. În acest fel,

cu ajutorul modelului experimental de mai sus Szabó, Maros, Ionescu și colab. (1969) au demonstrat apariția anticorpilor antimiocardici circulanți, decelabili cu reacția de fixare a complementului și prin fenomenul de anafilaxie cutanată pasivă. Modelul creează largi posibilități pentru studiul aspectelor imunologice, legate de problema infarctului miocardic (98, 99).

O problemă, mult discutată este interrelația dintre colesterolemie și ateroscleroză. Cercetările desfășurate la Centrul de cercetări medicale al Academiei de științe medicale, precum și cele efectuate în colaborare cu mai multe clinici din Tirgu Mureș, se ocupă de transportul sanguin al colesterolului la bolnavii aterosclerotici și la persoanele expuse la acțiunea diferiților factori aterogeni. În 1965, Csögör și Módy au elaborat o ipoteză de lucru, după care, insuficiența funcției de transport a proteinelor plasmatiche joacă un rol important în depunerea colesterolului în perețele vascular (22). În 1969, Csögör a observat că într-un sistem compus din ser și din vaselină, o parte a colesterolului seric părăsește mediul apos și difuzează în uleiul de vaselină. Această fracțiune a colesterolului a fost denumită de autor „fracțiune difuzibilă”. În continuare a fost elaborată o metodă pentru determinarea colesterolului difuzibil, studiindu-se modificarea lui în diferite condiții fiziologice și patologice. Examinările efectuate la adulți, în condiții fiziologice, au arătat că la bărbații valoarea colesterolului difuzibil este aproximativ de două ori mai mare decât la femei. Această diferență s-a manifestat foarte pregnant la valorile obținute atât de la donatorii de sânge, cât și la studenții aflați după vacanța de vară. Sesiunile de examene, respectiv acțiunea diferiților factori de risc ai bolii coronariene, tind să diminueze diferența legată de sex în valorile colesterolului difuzibil. La un grup de timplari, o categorie de muncitori la care lipsește acțiunea factorilor aterogeni, s-a găsit că valoarea normală a colesterolemiei și a colesterolului difuzibil sînt de 162, respectiv 7,0 mg %/o. La un grup de cofetari s-au găsit valori semnificativ crescute față de cele obținute la timplari. Această diferență poate fi legată de obiceiurile alimentare caracteristice cofetarilor, adică de un consum exagerat de glucide și alimente bogate în colesterol. Intelectualii prezintă valori și mai ridicate. La bărbații diabetici se observă o hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie, la care se asociază o creștere marcată a colesterolului difuzibil. La femeile care suferă de diabet se observă modificări asemănătoare, dar mai puțin pronunțate. La bolnavii cu ateroscleroză cerebrală incipientă — cu sindrom neurasteniform — se poate observa o creștere semnificativă a colesterolului difuzibil și modificări mai puțin marcate ale colesterolemiei. În cazurile de ateroscleroză obliterantă și cardiopatie ischemică, valorile parametrilor studiați sînt normale sau ușor crescute. La un grup de adulți sănătoși s-a analizat corelația dintre colesterolemie și colesterolul difuzibil, evidențiindu-se existența unei corelații pozitive. În urma acțiunii unor factori endo- sau exogeni, capabili să modifice metabolismul colesterolic, corelația dintre colesterolemie și colesterolul difuzibil se modifică. Cauza acestui fenomen este modificarea mai amplă și mai rapidă a colesterolului difuzibil. Concluziile preliminare trase de autori — după examinarea a 2200 de seruri — atrag atenția asupra creșterii colesterolului difuzibil în condiții aterogene diferite (23, 24).

Cercetările desfășurate în Clinica medicală nr. II s-au ocupat cu alte aspecte ale patologiei colesterolului în aterogeneza umană: cu problema interrelației dintre ateroscleroză-diabet zaharat-obezitate-hipertensiune arterială și cu analiza corelației magnezemie-colesterolemie în ateroscleroză.

Studiind modificările cardiovasculare aterosclerotice și hipertensive la diabetici, precum și corelația dintre greutatea corporală și afecțiunile cardiovasculare Horváth și colab. (1962, 1964) au constatat creșterea evidentă a modificărilor în dimensiune și de tonus ale cordului, respectiv ale leziunilor aortice (dilatate, scleroză) la diabeticii obezi, față de diabeticii cu greutatea corporală redusă. Valorile medii ale tensiunii arteriale, precum și frecvența modificărilor electrocardiografice patologice au fost — în mod similar — semnificativ crescute în grupa diabeticilor obezi. Este de remarcat faptul că, valorile medii ale lipoproteinemiei beta nu au prezentat diferențe la cele două grupe de bolnavi. Nivelul colesterolului seric a fost semnificativ mai ridicat la diabeticii obezi (49, 51).

Cercetind posibilitatea unei corelații pozitive între gradul modificărilor aterosclerotice ale aortei și nivelul colesterolemiei și betalipoproteinemiei la bolnavii diabetici, *Ursace, Horváth* și colab. (1964), ajung la concluzia că nici colesterolemia, nici betalipoproteinemia nu reflectă gradul de scleroză aortică (116).

Problema magneziei în ateroscleroza umană a fost studiată între anii 1967—1969 de un colectiv condus de *Horváth* și *Olosz* pe un bogat material clinic. Comparând valorile magneziei cu ale colesterolemiei, la bolnavii aterosclerotici și la persoanele sănătoase, s-a înregistrat creșterea semnificativă a colesterolemiei și scăderea magneziei în ateroscleroză. Calculând însă indicii de corelație („r”) nu s-a găsit o corelație negativă, statistic semnificativă, între colesterolemie și magnezie. Din aceste constatări, autorii ajung la concluzia că cele două fenomene — creșterea colesterolemiei și scăderea magneziei — observate în ateroscleroză sînt independente în cazurile individuale, deci nu hipercolesterolemia generează scăderea magneziului seric și nici acesta din urmă nu duce la hipercolesterolemie (65, 66). Aceste rezultate clinice sînt în concordanță cu datele experimentale (50).

O serie de cercetări clinice s-au axat pe comportarea glucoproteinelor și lipoproteinelor în ateroscleroza umană. În concordanță cu datele bibliografice s-a constatat creșterea frecvență a lipoproteinelor beta, a lipemiei, a glicoproteinemiei și a colesterolemiei. În lucrări analitice *Szigeti* și *Dóczy* (1960) au demonstrat că creșterea nivelului lipoproteinelor beta este un simptom mai valoros în sindromul biochimic al aterosclerozei decît hipercolesterolemia (32, 102, 103). Aceiași autori au studiat (1960—67) lipemia alimentară în ateroscleroza coronariană, constatînd că este mai pronunțată și de o mai lungă durată decît la cei sănătoși (104, 105).

Módy și colab. (1963, 1964) au arătat că în ateroscleroza coronariană nivelul glicoproteinelor serice este ridicat, mai ales cel al globulinelor alfa 1 și alfa 2. În același timp conținutul în glucide al albuminelor și al globulinelor gama este scăzut. Aceste modificări sînt mai evidente în cazurile de ateroscleroză coronariană avansată. Observații similare s-au înregistrat și la bolnavii cu hipertensiune arterială, precum și la obezii fără semne evidente de ateroscleroză. Acest fapt indică că metabolismul glucoptic poate fi alterat încă înaintea apariției modificărilor vasculare (62, 63).

Popoviciu și colab. (1969) au studiat comportarea ceruloplasminei serice și lichidiene la bolnavii cu ateroscleroză cerebrală, relevînd semnificația și mecanismele răspunzătoare de modificările ceruloplasminei în aceste afecțiuni (83).

Problema tulburărilor de coagulare sanguină în patogeneza aterosclerozei, studiul factorilor și interrelațiilor fiziopatologice multiple care au ca rezultat „diateza trombogenă aterosclerotică”, a stat în ultimii ani în centrul cercetărilor medicale experimentale și clinice. La Clinica medicală nr. I *Szigeti, Kótay* și colab., între anii 1962—1971, au efectuat o serie de cercetări referitoare la coagularea singelui în ateroscleroza coronariană. În cadrul acestor investigații ei au studiat procesul de coagulare cu ajutorul coagulogramelor complexe, compus din 14 teste, atît la bolnavi, cît și la persoane sănătoase. Coagulogramele au indicat în majoritatea cazurilor o tendință la hipercoagulare. Acest fenomen care se observă și în faza incipientă a bolii, este mult mai pronunțat în fazele avansate. Hipercoagularea s-a manifestat și în unele afecțiuni care favorizează evoluția aterosclerozei (hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia familială, diabetul zaharat). Ei au demonstrat că o apreciere justă a procesului de coagulare este posibilă numai cu ajutorul coagulogramelor; utilizarea unui singur test oferă date eronate. De asemenea au observat existența unei corelații între hipercoagulare și creșterea lipoproteinelor beta (111). Analiza coagulogramelor arată că hipercoagularea este legată de: a) modificările funcțiilor trombocitare; b) activitatea insuficientă a heparinei și c) deficiența procesului fibrinolic. În același timp au pus în evidență scăderea rezistenței mecanice și creșterea adezivității trombocitare, fenomen care favorizează acțiunea trombocitelor în prefaza coagulării; observînd că se modifică și componenții lizozomiali ai trombocitelor, iar activitatea factorului 3 trombocitar și a antiheparinei crește (56, 114). Deficiența activității heparinice a fost demonstrată în mod indirect prin proba de încărcare cu lipide și determinarea factorului de clarificare. La majoritatea bol-

navilor de ateroscleroză s-a pus în evidență o lipemie alimentară patologică și în același timp o clarificare a serului după injecția de heparină, ceea ce se explică prin deficiența activității heparinice a individului respectiv. Cu ajutorul titrării cu sulfat de protamină s-a constatat o heparinemie scăzută la aterosclerotici. Concomitent s-a observat că heparina administrată intravenos la acești bolnavi este inactivată mai rapid decât la martori, ea având o activitate de mai scurtă durată. Analiza componentelor lizozomiali ai trombocitelor explică aceste observații, fiind verosimil faptul că, comportarea patologică a heparinei se justifică în parte prin activitatea crescută a antiheparinei trombocitare. În majoritatea cazurilor, lipsa sau deficiența activității fibrinolitice a fost de asemenea evidentă (57, 58, 111, 112, 113).

Dudea și colab. (1969) au contribuit la studiul enzimelor lizozomiale și al modificării stării funcționale a trombocitelor cu date valoroase comparative, privind cardiopatia ischemică și cordul pulmonar cronic. Cercetările lor au demonstrat că activitatea fosfatazei acide, a factorilor trombocitari 3 și 4, provenind din lizozomi, din membrana lizozomială și din alte structuri celulare este crescută în cardiopatia ischemică. În cazul bolnavilor cu cord pulmonar cronic și în valvulopatii se constată o scădere a acestor valori (35, 36, 56).

O serie de cercetări clinice s-au axat pe diagnosticul aterosclerozei, majoritatea lor cu scopul de a contribui la rezolvarea problemei diagnosticului precoce. Studiul acestor cercetări constituie partea a doua a acestui referat.

Sosit la redacție: 9 mai 1972.

Bibliografia va fi comunicată o dată cu partea a doua a referatului.