

ACŢIUNEA HIPOTERMIEI ASUPRA ŞOCULUI HEMOLITIC EXPERIMENTAL

Szabó István, Hadnagy Csaba, Dézsi Zoltán, Incze Dénes

Hipotermia și hibernația artificială sînt aplicate azi pe o scară întinsă în tratamentul stărilor care necesită suspendarea sau slăbirea reacțiilor exagerate ale organismului, sau frînarea generală ori locală a unor funcții. S-au obținut bune rezultate prin aplicarea acestor procedee și în diferitele stări de șoc. Intensitatea șocului anafilactic este scăzută în hipotermie atît in vitro, cît și in vivo (2, 5, 8, 12, 17). După experiențele noastre precedente (6, 7, 14, 15), șocul anafilactic are multe caractere comune cu șocul hemolitic. Pornind de la această analogie, am examinat acțiunea hibernizării artificiale precum și a hipotermiei asupra șocului hemolitic experimental.

Experiențele le-am executat pe ciini și șobolani.

Ciini maturi de ambe sexe au fost narcotizați cu c'oralhidrat și morfină (2—2,5 ml per kg/corp administrat intraperitoneal într-o soluție care conținea clorhidrat 10% și morfină 0,1%) în afară de aceasta un lot de animale a primit intraperitoneal clorpromazină în cantitate de 5 mg per kg corp. Un alt lot a fost supus hipotermizării: după injectarea clorpromazinei și a narcoticelor, animalele au fost cufundate până la gât într-o baie cu apă rece de 2—4°C, până ce temperatura lor rectală a scăzut la 25—27°C, fapt care a survenit după 30—40 de minute. Pentru provocarea șocului hemolitic s-a administrat intravenos cantitatea de 0,5 ml per kg corp într-o suspensie de eritrocite umane. Pentru aprecierea intensității șocului s-a măsurat presiunea în artera femorală cu un manometru de mercur, și s-au înregistrat mișcările respiratorii printr-un pneumograf.

Un număr de 40 de șobolani de ambele sexe, avind greutatea corporală de 150—250 g au fost împărțiți în 4 loturi. Primul grup ne-a servit drept martor. Animalelor aparținând celui de al doilea lot le-am administrat pe cale intraperitoneală, cantitatea de 5 mg clorpromazină per 100 g greutate corp. La al treilea lot am provocat hipotermie, așezând animalele tratate cu clorpromazină între blocuri de gheață, izolându-le printr-o mușama de cauciuc, până ce temperatura lor rectală a scăzut la 20—26°C. La aceste 3 loturi am provocat șocul hemolitic, injectând în una dintre venele caudale ale fiecărui animal câte 1 ml. per 100 g corp, de sînge uman citratat. Pentru aprecierea șocului am determinat printr-o metodă directă numărul eozinofilelor din sînge după aplicarea tratamentului, înaintea transfuziei, apoi am repetat numărătoarea la 4 ore după transfuzie. În experiențele precedente am demonstrat că șocul hemolitic provoacă o scădere de peste 50% a eozinofilelor, fapt care trebuie atribuit activării sistemului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal. La al patrulea lot de șobolani am examinat acțiunea clorpromazinei și a hipotermiei asupra numărului de eozinofile: am făcut numărătoarea, pe care am repetat-o la 4 ore după administrarea clorpromazinei și la începutul răcirii.

Într-o altă serie de experiențe, la șobolanii tratați potrivit procedului de mai sus, am înregistrat mișcările respiratorii, deoarece în șocul hemolitic al șobolanilor amplitudinea și frecvența mișcărilor respiratorii arată modificări caracteristice. (6).

Rezultatele experiențelor

În cele 10 experiențe martore facute pe ciini am constatat că după administrarea cantității de 0,5 ml. suspensie de eritrocite umane presiunea arterială scade cu 30—60 mm Hg, amplitudinea se îngustează și această stare durează 15—20 minute. Amplitudinea și frecvența mișcărilor respiratorii arată în majoritatea cazurilor o mică creștere. (fig. 1).

La animalele tratate cu clorpromazină survine sub acțiunea heterotransfuziei un șoc asemănător cu cel observat la animalele de control (fig. 2).

La animalele tratate cu clorpromazină și hipotermizate, acțiunea singelui heterogen este mai puțin pronunțată; la 5 animale din 8 nu s-a produs nici o modificare a presiunii arteriale sub acțiunea singelui heterogen, iar în 3 experiențe s-a observat un șoc de o intensitate și durată foarte mică (fig. 3).

Experiențele arată deci, că clorpromazină singura nu influențează simptomele circulatorii ale șocului hemolitic în timp ce administrarea clorpromazinei asociată cu hipotermizare are un important efect atenuant.

Cercetările făcute pe șobolani au dat următoarele rezultate: în experiențele de control numărul eozinofilelor a scăzut sub acțiunea transfuziei făcute cu sînge uman de la valoarea medie de 840 la 417 (—50,4%). La animalele tratate cu clorpromazină, valoarea inițială a fost de 670,

sub acțiunea singelui heterogen aceasta a scăzut la 397 (—41%). După administrarea clorpromazinei și aplicarea hipotermizării, în urma injecției singelui heterogen numărul a scăzut de la 640 la 613 (—20%). La lotul al patrulea tratamentul singur (clorpromazina și hibernizarea) a diminuat numărul eozinofilelor de la 864 la 685 (—22%). După aceste experiențe clorpromazina singura influențează într-o măsură neglijabilă

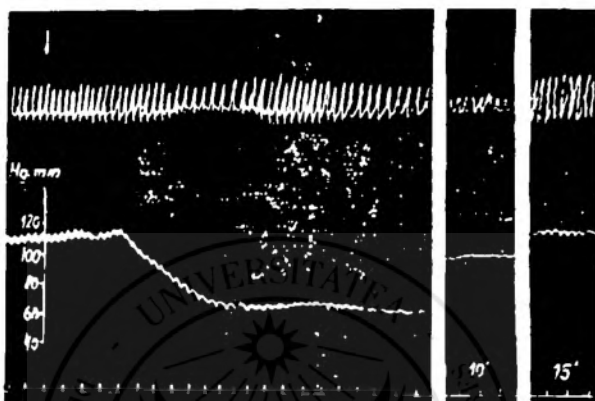


Fig. 1. Șocul hemolitic provocat la câine prin injecțarea intravenoasă a unei suspensii de eritrocite umane, în cantitate de 0,5 ml per kg corp. De sus în jos: mișcările respiratorii, presiunea arterială, timpul 6 sec.

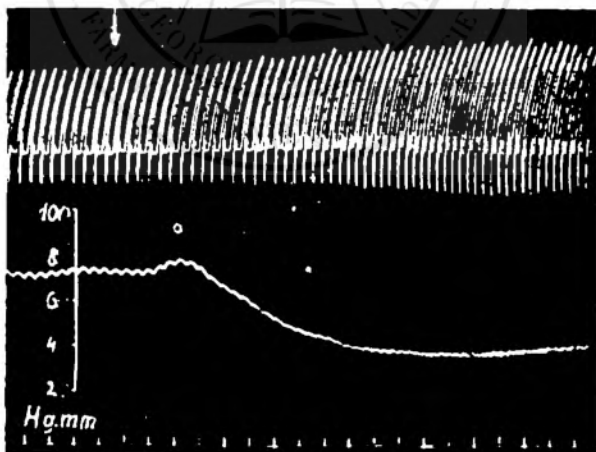


Fig. 2. Șocul hemolitic provocat după administrare de clorpromazină.

reacția eozinopenică provocată de heterotransfuzii, în timp ce administrarea clorpromazinei asociată cu hipotermizare duce la o însemnată diminuare a reactivității.

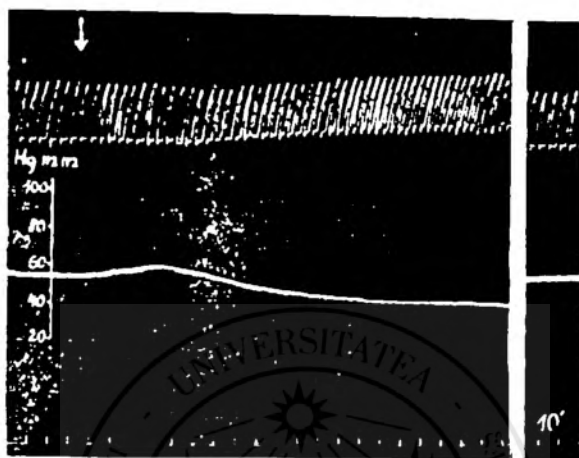


Fig. 3 Efectul hetero-transfuziei făcută în hipotermie: un șoc hemolitic de o intensitate mică.

Discuții :

Acțiunea slabă a clorpromazinei asupra șocului hemolitic se poate explica prin constatarea că această substanță medicamentoasă aplicată singură nu are un efect antișoc net nici în alte stări de șoc. Ea nu influențează șocul hemoragic, nu e capabilă să atenueze semnele circulatorii ale șocului traumatic, în schimb întirzie instalarea morții. Acțiunea ei antihistaminică e slabă. De asemenea influențează într-o măsură mică sistemul endocrin. După unii autori (9, 11), clorpromazina nu modifică scăderea conținutului în vitamină C al cortico-suprarenalelor, care survine în urma șocului histaminic sau traumatic; după alți autori (1) însă ea scade această reacție. *Castaigne* (4) a observat că numai reactivitatea hipofizei e modificată de clorpromazină, funcția corticosuprarenalelor rămânând intactă. După observația unuia dintre noi, clorpromazina diminuează într-o măsură mică reacția Thorn.

Acțiunea atenuantă a hipotermizării se exercită prin mai mulți factori. Trebuie să ne gândim în primul rînd la influențarea reacției antigen-anticorp: cu ocazia transfuziei făcută cu sânge incompatibil în organismul receptorului se petrece o reacție serologică între antigenele din eritrocitele donatorului și între anticorpii din plasma primitorului. Datorită acestei reacții se eliberează unele substanțe toxice, responsabile pentru provocarea fenomenelor de șoc. Este fapt cunoscut că imunohemoliza se

petrece mai încet la temperaturi scăzute. Astfel trebuie acceptată presupunerea că histamina și substanțele similare se produc mai încet și în cantitate mai mică în organismul animalului hipotermizat. Această ipoteză a fost dovedită în legătură cu șocul anafilactic de Szilágyi și colaboratorii (16). Provoacă șoc anafilactic în stare de hipotermie acești autori au observat o reacție foarte mică. Repetind injecția după câteva zile la temperatura normală au obținut un șoc anafilactic grav, ceea ce dovedește că anticorpul nu au fost consumați. Așezînd un segment de aortă dintr-un animal sensibilizat în soluție de antigen, Schild (13) a observat că la temperaturi scăzute se eliberează cantități de histamină incomparabil mai mici, decît la temperatura corpului. Experiențele lui Vukobratovic și Bata (17) arată că în urma injecțiilor cu dextran se produce mai puțină histamină în caz de hipotermie. De asemenea histamina provoacă o cuti-reacție mai slabă pe o extremitate răcită. Bruckner și colaboratorii (2) au observat scăderea reacției Schultz-Dale în medii cu temperatura de 28—30°C.

În ce privește sensibilitatea organismului față de mediatori, adică de substanțe toxice care se eliberează în șocul anafilactic și în cel hemolitic, Szilágyi și colaboratorii (16) au demonstrat că hipotermia nu influențează sensibilitatea față de histamina, Bruckner, în schimb, a observat că reactivitatea intestinului izolat de cobai, față de histamină și acetilcolină scade într-o măsură mică. În cercetările noastre anterioare făcute pe inimă izolată de mamifer, am observat că la temperaturi scăzute, efectul histaminei e mai slab, iar acțiunea acetilcolinei crește într-o mică măsură (7).

Scăderea reacției eozinopenice se explică prin slăbirea reactivității sistemului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal în hipotermie. E fapt cunoscut că la animalele hipotermizate proba Thorn devine negativă, traumatismul operatoriu nu provoacă eozinopenie. În suprarenale nu se instalează modificările caracteristice pentru șocul traumatic și de arsuri, conținutul în vitamina C nu scade, etc. (10). Hipotermia micșorează sensibilitatea corticosuprarenalei față de ACTH (3).

Pe baza datelor experimentale trecute în revistă sintem de părere că hipotermia atenuează șocul hemolitic prin inhibarea reacției antigen-anticorp și prin scăderea sensibilității organismului față de substanțele toxice care se eliberează în șoc. Factorul din urmă intervine, în primul rînd, în scăderea reactivității sistemului endocrin.

Concluzii

Clorpromazina nu influențează într-o măsură apreciabilă șocul hemolitic al cîinilor. La animale tratate cu clorpromazină și hipotermizate prin imersie în apa rece, reacția devine mai slabă, în majoritatea cazurilor semnele șocului nu se instalează de loc.

La șobolani reacția eozinopenică și hiperventilația cauzată de heterotransfuzii, nu sînt influențate de clorpromazină. În hipotermie efectul singelui incompatibil scade considerabil.

Sosită la redacție la 15 iunie 1957.

1. *Arco*: cit. *Laborit*. 2. *Bruckner, Moldoveanu, Corneanu*: *Revista de Fiziologie* III, 2, 182, 1956. 3. *Cohn*: *Presse Méd.* 53, 1099, 1955. 4. *Castaigne*: cit. *Laborit*. 5. *Chahovitch, Bata*: *Arch. Biol. Sc. Belgrad*, 6, 185, 1954; cit. *Vukobratovic, Bata*. 6. *Hadnagy Szabó*: *Studii și cercetări hematol.* 1952, I, 57. 7. *Hadnagy, Szabó*: *A vérátömlesztés szövődményei*, Orvosi Könyvkiadó, București, 1957 (in curs de apariție). 8. *Jentzer*: *Arch. Allergy applied Immunol.* 4 suppl. 33, 1953. 9. *Holzbaue, Vogt*: *Brit. J. Pharmacol.* 9, 402, 1954. 10. *Laborit*: *Résistance et soumission en physiobiologie. L'hibernation artificielle*. Masson, Paris, 1954. 11. *Nasmyth*: *Brit. J. Pharmacol.* 10, 336, 1955. 12. *Pasteur, Valléry-Radot, Mauric, Holtzer*: cit. *Vukobratovic, Bata*. 13. *Schild*: *J. Physiol.* 95, 393, 1939. 14. *Szabó, Hadnagy, Incze*: *Revista Medicală* 1955, 1-2, 61. 15. *Szabó, Kovács, Hadnagy, Imrei*: *Revista Medicală* 1956, 2, 49. 16. *Szilágyi, Kocsár, Gyulai*: *Acta Physiol Hung.* 8, 3—4, 393, 1955. 17. *Vukobratovic, Bata*: *Presse Méd.* 1957, 1, 7.

ДЕЙСТВИЕ ГИПОТЕРМИИ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЙ ШОК

И. Сабо, Ч. Хаднадь, З. Дежч, Д. Инце

В дозах 5 мг на кг веса тела хлорпромазин не оказывает значительного влияния на гемолитический шок, вызванный у собак внутривенными инъекциями гетерогенной крови. У животных, подверженных лечению хлорпромазином, ректальная температура которых была снижена до 25—27°C посредством погружения в холодную воду в 2—4°C, реакция слабеет, причем в большинстве случаев признаки шока не наблюдаются.

У крыс эозинопеническая реакция, а также гипервентиляция, вызванные переливанием гетерогенной крови, не подвергаются влиянию хлорпромазина (5 мг на 100 г веса тела). При гипотермии эффект несобместимой крови значительно снижается.

L'ACTION DE L'HYPOTHERMIE SUR LE CHOC HÉMOLITIQUE EXPÉRIMENTAL

I. Szabó, Cs. Hadnagy, Z. Dézsi, D. Incze

La chlorpromazine, en doses de 5 mg par kilo-corps n'exerce pas une influence appréciable sur le choc hémolytique provoqué chez le chien par les injections intraveineuses de sang hétérogène. Chez les animaux traités à la chlorpromazine, dont la température rectale a été abaissée à 25—27°C, par l'immersion dans l'eau froide à 2—4°C, la réaction devient plus faible, dans la majorité des cas les signes de choc n'apparaissant pas.

Chez les rats, la réaction éosinopénique, ainsi que l'hyperventilation causées par les hétérotransfusions, ne sont pas influencées par la chlorpromazine (5 mg par 100 g corps). Dans l'hypothermie l'effet du sang incompatible est considérablement diminué.