

PROFILAXIA BIOLOGICA ȘI MEDICAMENTOASA A TUBERCULOZEI

Zeno Barbu, Francisc Iozefovics, Marta Borș

Strălucitele rezultate obținute în stăvilirea tuberculozei, acest străvechi flagel al omenirii, constituie o mândrie a medicinei socialiste.

Principalul mijloc de combatere este fără îndoială creșterea neîntreruptă a condițiilor noastre de viață, consecința încetării exploatării omului de către om, consecința socialismului victorios. Asistența antituberculoasă curativo-profilactică, una dintre expresiile de suprastructură ale socialismului victorios, se întemeiază în primul rând pe dezvoltarea unei rezistențe nespecifice față de îmbolnăvire, prin acțiuni de profilaxie generală și de culturalizare a maselor cît și prin acțiuni de vaccinare BCG urmînd dezvoltarea unei rezistențe specifice față de îmbolnăviri. În corțegiul măsurilor de prevenire, asanarea focarului de propagare reprezentat de omul bolnav ocupă un loc deosebit de important. La toate acestea se adaugă, în momentul de față, un element nou chimioprofilaxia hidrazidică, menită să prevină îmbolnăvirea celor infectați. După unii ar putea fi chiar vorba de prevenirea infecției la cei expuși sau în orice caz de realizarea unei infecții imunizante.

Scopul prezentei lucrări este de a expune bazele teoretice și practice ale profilaxiei medicamentoase și raporturile ei cu profilaxia vaccinală prin BCG arătînd și propria noastră experiență.

În prealabil trebuie însă să ne oprim puțin asupra desfășurării endemiei tuberculoase în țările lagărului socialist.

Mortalitatea prin tuberculoză a scăzut mai ales în ultimii 10 ani, în mod vertiginos, depășind 90% din valoarea anului 1950. Și la noi în țară se observă scăderi similare.

Letalitatea îmbolnăvirilor, evoluția și prognosticul lor s-au modificat de asemenea într-un mod favorabil. Tuberculoza meningeaală și miliară au încetat de a mai fi boli mortale. Tuberculoza evolutivă nu mai apare decît în 40% a fizicilor morți, drept cauză imediată a decesului. În 30% e vorba de o maladie intercurrentă sau de un accident, iar în alte 30% de insuficiență cardiorespiratoare prin sclero-emiēm. S-a prelungit mult și durata bolii la morții înregistrați într-un an. Mai de mult într-unul din orașele noastre 78% a cazurilor nerecuperabile ajungeau anual la exitus, proporția lor scăzînd pînă la 16% în 1958.

Morbiditatea a scăzut în multe state la 50% față de ceea ce reprezenta în 1950. În orașul nostru scăderea depășește 53%. S-a modificat și caracterul formelor de boală ținute în evidență, dispărînd cele grave nerecuperabile, mai ales din mediul urban. Proporția de cavitari scade de la 25% la 15%. Într-un oraș aparținînd dispensarului nostru proporția de focare simultan eliminatoare de bacili a scăzut în numai 7 ani, de la 10% a contingentului aflat în evidență, la 4,5%. În aceeași măsură au prioritate formele benigne, cu tuberculoza cu leziuni minime sau cea gercatică de tip bronșic.

Odată cu scăderea eliminătorilor de bacili scade și proporția îmbolnăvirilor infantile. Într-unul din orașele care cad în raza dispensarului nostru, scăderea morbidității infantile reprezintă 65% din valoarea anului 1951. Formele de boală nou apărute sînt mai benigne, lipsesc formele miliare, meningeale, ba chiar și complexele primare complicate. Se constată însă și un fenomen nou. Se înnulțesc într-un mod relativ, îmbolnăvirile de contact, din focarele cronice de tuberculoză, scăzînd în aceeași măsură cele de origine necunoscută. Tuberculoza pare a se concentra în jurul focarelor familiale. Într-unul din orașele noastre, de exemplu, proporția de copii bolnavi proveniți din focare era de 5% în 1952 și 23% în 1957. Este foarte important de remarcat, că deși aceste îmbolnăviri s-au ivit în preajma unor persoane purtătoare de bacili rezistenți

astfel de agenți nu au putut fi puși în evidență în sputa copiilor. Se pare că infecțiile au loc cu mult înainte dezvoltării rezistenței, la adulți suprainfecțiile ulterioare cu micobacterii rezistente având doar un rol reactivator, declanșator de boală.

Nici statisticile lui *Rabuchi*, *Wallgen*, *Meissner* sau cea new-jorkeză nu au găsit agenți rezistenți decît într-o proporție de 1-3% a copiilor nou îmbolnăviți. Numai autorii japonezi par să fi observat valori mai ridicate (*Tajuro-Iwasaki* 1957).

Un ultim aspect modificat al endemiei tuberculoase ni-l oieră deplasarea vîrstnică a indicelui tuberculinic. În jurul anilor 1900, indicele tuberculinic al vîrstei de 16 ani atîngea 95%. În 1950 multe țări dispuneau de un indice de abia 80% la vîrsta de 35 de ani. Această deplasare variază de la o țară la alta, în funcție de etapa în care se află endemia tuberculoasă. În unele republici ale Uniunii Sovietice indicele tuberculinic de adolescență variază în jurul a 10%. În Italia, Franța, America Latină, el este de 40-50%, în timp ce indicele elevilor nou intrați în școală este de 17-33%.

Analizînd cauzele acestor importante modificări ale endemiei țărilor socialismului, găsim un riguros paralelism între continua creșterea a nivelului de trai, a tehnicității mijloacelor de combatere și între amintirile schimbări. Merită să ne oprim puțin asupra importanței și rolului jucat de către măsurile antituberculoase de ordin medical. Asistența antituberculoasă curativo-profilactică acordată în mod gratuit întregii populații este una dintre expresiile politicii sanitare duse de statul nostru democrat popular. În cadrul ei s-au dovedit de o eficacitate deosebită vaccinările BCG și chimioterapia hidrazidică extensivă.

Aplicarea pe o scară întinsă a vaccinărilor BCG care în momentul de față se bucură de o largă popularitate, datînd de peste 30 de ani a avut un rol precumpănitor. Minuțiosul studiu realizat de Carapetian a dovedit strictul paralelism dintre benignizarea tuberculozei infantile, dispariția tuberculozei meningo-miliare și momentul de maximă răspîndire a vaccinărilor BCG în sinul populației sovietice. *Bercos* constată același paralelism și în legătură cu deplasarea spre vîrstele mai adulte a virajului tuberculinic experiență observată în acele țări capitaliste care nu legiferaseră vaccinarea antituberculoasă obligatorie, cînd odată cu al doilea război mondial a survenit și o regretabilă recrudescență a endemiei realizînd în cîțiva ani 1.100 morți de tuberculoză miliară și meningeală, constituie o eclatantă dovadă a importanței ce o are profilaxia specifică antituberculoasă (*Wunderwald*, *Wallgren*, *Liebknecht*).

Sintetica cercetare a lui *Lebedeva*, *Clebanov* și *Bercos* destinată aprecierii de la mare distanță a rezultatelor vaccinării BCG stabilește cele ce urmează:

1. Vaccinările au deplasat vîrsta virajului tuberculinic, deci a primei infecții, în spre vîrstele de maximă rezistență, îndepărtînd-o de vîrstele ftiziogene.

2. Tuberculoza infantilă s-a benignizat în rîndurile mării mase de vaccinați, scăzînd complexele primare complicate.

3. Vaccinările BCG au scăzut morbiditatea de focar, la foștii tuberculinonegativi.

4. Vaccinările nu au reușit să modifice nici chiar cu tehnica lui *De Assis* soarta contactilor tuberculinopozitivi.

Alături de continua ridicare a nivelului de trai și de extensiva aplicare a profilaxiei biologice, masivul tratament antibacterian a contribuit și el în mare măsură la influențarea mersului epidemiei. Paralelismul acordării pe o scară tot mai largă a hidrazidei cu vertiginosă scădere a mortalității, morbidității, evidenței proporției eliminătorilor de bacili și a consecutivei îmbolnăviri infantile, dovedesc incontestabilă valoarea antiepidemică a chimioterapiei hidrazidice. Valoarea acesteia nu e micșorată nici de faptul că s-a observat pe atunci o relativă înmulțire a îmbolnăvirilor în focare căci o răspîndire a îmbolnăvirilor cu bacili rezistenți nu s-a ivit decît sporadic. În schimb purtătorii agenților hidrazidorezistenți par a se bucura de un prognostic mai favorabil, cu toate că nu sînt feriți de o evoluție lentă a procesului lor bacilar.

Demonstrând indubitabila valoare a factorului social, vaccinal și medicamentos în combaterea tuberculozei se constată în același timp că problema profilaxiei contactilor tuberculino-pozitivi nu este încă rezolvată și că s-ar putea ameliora chiar și situația contactilor tuberculino-negativi vaccinați. Hidrazida pare să fie un mijloc potrivit în momentul de față pentru a aborda și aceste laturi ale luptei antiepidemice.

O serie de experiențe făcute pe animale dovedesc acest lucru.

În 1953 *Burnett* și colaboratorii arată că micobacteriile devin hidrazido-rezistente realizează la cobai o tuberculoză spontan regresivă, mergând pînă la autosterilizare întovărășită, uneori de negativare tuberculică. Mult mai tirziu el constată că animalele trecute prin astfel de infecții rezista la infecțiile cu virulenți ca și animalele imunizate anterior.

În 1956 *C. Palmer* și *S. Ferebee* dovedesc valoarea profilactică a dozelor de hidrazidă de 5 mg/kg corp administrate concomitent cu cantități mortale de micobacterii virulente. Cinci luni de tratament masiv cu aceeași doză a unor animale în prealabil infectate asigură o vindecare durabilă și la cîteva luni după întreruperea experienței. 20% a animalelor vindecate au fost tuberculino-negative. O parte dintre aceste au redevenit însă ulterior tuberculino-pozitive fără însă a se îmbolnăvi. Infecțarea supravieștitorilor a dovedit prezența unei imunități într-un important număr de cazuri. *Peizer* confirmă cele de mai sus deși *Schaffer* și *Dubos* nu văd în această rezistență decît un fenomen Koch atenuat, căci imunitate se observa numai la animalele trecute printr-o maximă injecție și rămase sau devenite tuberculino-pozitive.

Togo-Rosatti repetă experiența în condiții cvasi naturale. Administrînd 5 mg/kg corp hidrazidă unor viței sugînd laptele infectat al unor vaci bolnave de tuberculoză, au observat că vițelii nu se îmbolnăvesc deși unii deveniseră, trecător tuberculino-pozitivi. Sacrificînd cîteva animale la 5 luni după întreruperea tratamentului, ei constată sterilitatea ganglionilor mezenterici chiar prin reinoculări la dilente animale.

Toate aceste observații au dus la încercările de a se aplica chimioprofilaxia la om. Hidrazida pare a fi potrivită pentru tratamentele de masă, se administrează ușor, este ieftină și nu produce accidente decît sporadic în cazul utilizării dozelor mari. Epidemii extinse cu agenți rezistenți nu s-au semnalat pînă în prezent. Păstrîndu-se celelalte antibiotice în rezervă, nu se prejudiciază nici curabilitatea viitorilor bolnavi în cazul dacă profilactizarea ar eșua.

Cercetările clinice au avut drept punct de plecare ideea tratamentului precoce aplicat în tuberculoză primară a copilului. *Lebedeva* demonstrase încă în 1952 că diseminarea precoce urmată pîntrunderii agenților patogeni în organism este cauza determinărilor tardive de organ. Pornind de la aceste constatări experimentale. *A. I. Cudreavceva*, *R. A. Ratkevici*, *A. I. Clebanov*, *N. I. Trigub* și alți clinicieni sovietici au început aplicarea unui tratament precoce la început cu PAS, apoi cu ftivazidă în formele primare de tuberculoză manifeste din punct de vedere radiologic sau clinic, constatînd deosebita lui valoare în prevenirea complicațiilor tardive. La concluzii similare ajung și alți cercetători, precum *Debré*, *Wallgren*, *Amster*, *Zuelch*, *Omodei-Zorinii*, *Manes* etc.

Luchezi, *Rivolta* și *Bigardi* comunică în 1954 constatarea că — tratamentul a 430 de schizofrenici nebacilari cu 3 tablete de hidrazidă zilnic, timp de un an, a redus la 0,46% morbiditatea lor anuală prin tuberculoză, care varia pînă atunci între 5 și 6%.

De la aceste experiențe chimioprofilaxia se răspîndește în lume la continente din ce în ce mai largi de infectați nebolnavi.

Iată-le pe cele mai importante:

Omodei-Zorinii ține sub observație 2500 copii din Roma între 0 și 15 ani. Mantoux pozitiv într-o proporție de 78%. Tratează de 18 luni 600 dintre ei fără nici o

îmbolnăvire, față de 10 îmbolnăviri tuberculoase dintr-un număr egal de copii martori netrațați.

Concluzii de același fel prezintă simpozionul național de chimioprofilaxie de la Moscova, „Institutul Național de Igienă” de la Paris, „Comitetul de Luptă Antituberculos” de la Berlin, și „Serviciul de Sănătate Publică” de la New-York în 1958. Amintitul simpozion sovietic de chimioprofilaxie confirmă după cum arată *Trigub* în expunerea sa bunele rezultate ce se pot obține prin aplicarea ftivazidei la copii din focarele tuberculoase.

Almer tratează un număr de copii tuberculino-negativi sub vârsta de 3 ani pentru a vedea în ce măsură se poate înlătura, respectiv amîna, apariția virajului tuberculinic. Nu cunoaștem încă rezultatele cercetărilor sale.

Experiența groenlandeză care cuprinde întreaga populație tuberculin-positivă tratînd-o din 1956, arată că un tratament cu hidrazidă aplicat timp de 3 luni pe an scade morbiditatea tuberculoasă într-un mod semnificativ.

Experiența din Uruguay adresată adulților contacti arată de asemenea o reducere a morbidității lor.

La noi Institutul de fiziologie din București urmărește marea eficacitate profilactică observată la purtătorii de leziuni minime.

Noi urmărim din vara anului 1957 un grup de 52 copii contacti, trăind în focare de gradul I, din care 36 tuberculino-positivi și 16 tuberculino-negativi. Doi din ultimul grup sînt sugari alăptați contrar avizului medical de mamele lor bolnave. Am administrat celor tuberculino-positivi cîte 3, apoi 5 și în sfîrșit 10 mg/kg corp hidrazidă în mod neînterupt, la unii deja de un an și jumătate. Profilaxia tuberculino-negativilor am început-o la 6 apoi la 3 luni după aplicarea vaccinării BCG. Grupului tuberculino-negativ îi administrăm tratamentul făcînd pauze de cîte două săptămîni pentru a permite eventuala apariție a unei infecții naturale imunizante în sensul experiențelor lui *Schaffer* și *Dubos*. Mai nou administrăm și acestor copii un tratament continuu din prima lună de după vaccinare. Drept martori ne-au servit un grup de 154 copii contacti trăind în focare tuberculoase de aceeași categorie și tuberculino-negativi cam în aceeași proporție ca și cei din grupul experimental. Cu toate că cele 18 luni de cercetare sînt încă insuficiente pentru a se trage concluzii, totuși este vrednic de amintit faptul că din cei 154 copii martori s-au îmbolnăvit 10, iar virajul a apărut la 2, în timp ce din gradul de 52 tratați nu s-a îmbolnăvit nici unul, iar unul dintre sugarii tuberculino-negativi a devenit pozitiv în luna 8-a fără nici o manifestare clinică sau radiologică.

La ora actuală indicațiile și posologia chimioprofilaxiei nu sînt încă bine precizate. Cei mai mulți recomandă profilactizarea copiilor Mantoux pozitivi sub vârsta de 4 ani, indiferent de existența sau inexistența unor manifestări clinice. Alții insistă asupra tratamentului aplicat în legătură cu virajul tuberculinic surprins, indiferent de vîrstă. Toți sînt de acord în ce privește nevoia de a trata copiii contacti. Sînt autori care recomandă tratamentul adulților purtători de leziuni minime, foști pleurici, gravide și în mod cu totul excepțional se întilnesc și recomandății de a se profilactiza toată populația adultă. (*Pestel*).

Simpozionul sovietic stabilește că chimioprofilaxia trebuie aplicată unui cerc mai larg, sau mai restrîns de indivizi, în funcție de extinderea epidemiei din țara respectivă.

La noi ar fi cazul să se aplice copiilor sub 4 ani Mantoux-positivi, celor cu virajul tuberculinic surprins, contactilor, gravidelor, foștilor pleurici și tinerilor cu leziuni minime.

Posologia cea mai recomandabilă pare să fie doza de 10 mg/kg corp administrată în cazul copiilor contacti timp de 1—2 ani, zilnic. În cazul celor cu virajul surprins, tratamentul poate fi și discontinuu de 3—6 luni pe an, pînă la doza totală de 70—80 g. Tratamentul celor cu leziuni minime poate fi identic cu cel aplicat în cazul virajului tuberculinic surprins, iar cel al copiilor Mantoux-positivi sub 4 ani identic cu al copiilor contacti.

Chimioprofilaxia pare să fie la ora actuală un procedeu de mare viitor, putînd eventual aduce mari modificări în valoarea morbidității tuberculoase. Dă rezultate incontestabile în cazurile de tuberculoză latentă de primo-infecție prin evitarea complicațiilor tardive. Eficacitatea ei nu este încă dovedită în ceea ce privește profilaxia contactilor tuberculinonegativi. Din aceste motive nu ne putem alătura acelor care propagă renunțarea la vaccinările BCG efectuate în focar, dar credem că chimio-profilaxia poate fi începută în prima lună de după vaccinare. O serie de experiențe confirmă punctul nostru de vedere.

Choremis a dovedit prin biopsie cutanată efectuată din pustula post-vaccinală că administrarea concomitentă a hidrazidei cu aplicarea vaccinării BCG, împiedică dezvoltarea locală a țesutului specific. Împiedicarea nu mai are loc dacă hidrazidizarea se începe la 1 lună după vaccinare. R. A. *Drabkina* confirmă la cobai lipsa imunizării în caz de aplicare concomitentă a hidrazidei cu vaccin BCG și apariția ei dacă vaccinarea precede măcar cu o lună tratamentul hidrazidic. De altfel istorica experiență a lui *Liebknecht, Wunderwald* și *Wallgren* confirmă că la ora actuală nu se poate renunța la vaccinările BCG. Cercetările, academiștii *Nasta* făcute pe cobai *par* însă a dovedi că administrarea concomitentă a hidrazidei cu vaccin BCG nu ar fi prea dezavantajoasă căci hidrazida ar putea înlătura și singură apariția unei infecții imbolnăvitoare, iar imunizarea vaccinală este numai diminuată și întîrziată prin hidrazidă dar nu și împiedicată.

În cazul elaborării unui vaccin hidrazido-rezistent de o vădită eficacitate imunogenă, ne-am putea gândi și mai mult la o chimioprofilaxie concomitentă cu vaccinarea, în focarul tuberculos. De altfel Deciziile Ministeriale 388/1952 și 450/1954 asigură la noi în țară obligativitatea vaccinării cu BCG, în timp ce ordinul ministerial 1255/1958 conturează teritoriul de aplicare a chimioprofilaxiei hidrazidice. Ultima se bucură în țară de o crescîndă încredere, iar noi sperăm să putem relata în curînd unele rezultate și mai importante.

Sosit la redacție: 30 decembrie 1958.

Bibliografie:

1. M. BARNETT, S. BUSHBY, D. MICHISON: Brit. Journ. exper. Path. 5, 568, 1953; 2. S. PALMER, C. FEREBEE, HOPWOOD: Studies on prevention of experimental tuberculosis with Isoniasid. Amer. Rev. Tub. 74, 917, 1956; 3. A. OMODEI—ZORINI: O metode protivotuberkuleznoj chimioprofilaktike izoniazidom Probl. Tbk. 8, 8, 1957; 4. N. I. TRIGUB: Simpozion po ranej chimioterapij i chimioprofilaktike tuberkuloze u detej i podrostkov, Probl. tbk. 6, 115, 1958; 5. M. NASTA: Revista de fiziologie 5, 99—108, 1956; 6. SEBOK LORAND: Uj lehelöségek a gümökör profilaxisában, Tuberkulózis 3—5, 54, 1958; 7. P. MANNES: et coll.: La prevention dela tuberculose: chimio-profilaxie ou vaccination au BCG. Le poumon 10, 1003, 1958; 8. F. JOZEFOVICS, AVED ZS.: Problemele de organizare ale chimioterapiei în tbc. Com. la Soc. Științ. Med. Tg.-Mureș, 30. XII. 1958.

ПРИВИВОЧНОЕ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА З. Барбу, Ф. Иозефович, М. Борш

Авторы излагают теоретическую и практическую основу хемопрофилактики туберкулеза. Представляют 52 случая детей, контактных по туберкулезу. Из этих детей 15 находились в фазе отрицательного туберкулина.

После 6—15 месяцев лечения с профилактической целью ИН 10 мг/кг. не наблюдалось ни одного заболевания. Из туберкулин-отрицательных детей один грудник в 10 месяцев возрасте стал положительным, но никакого проявления заболевания не наблюдалось.

Лечение негативных контактных детей начали после 3—4 месяца после вакцинации. Из 150 случаев целезенных туберкулин положительных контактов детей заболело 10.

LA PROPHYLAXIE BIOLOGIQUE ET MÉDICAMENTEUSE DE LA TUBERCULOSE

Z. Barbu, F. Jozefovics, M. Bors

Les auteurs exposent les fondements théoriques et pratiques de la chemo-prophylaxie en tuberculose. Ensuite ils présentent les cas de 52 enfants, exposés à un puissant contact tuberculotique. Parmi ceux-ci, 16 sont encore tuberculino-négatifs. Après avoir administré, durant 6-15 mois, 5-10 mg/kg de INH, aucun enfant n'est devenu malade. Parmi les enfants restés dans la phase tuberculino-négative, un nourrisson est devenu positif dans la 10-e mois, sans qu'il ait présenté n'importe quel signe de maladie.

Le traitement des contacts négatifs a commencé dans le 3-4-ème mois, après la vaccination BCG. Dans le groupe témoin des contacts tuberculino-positifs, de 150 cas on a trouvé 10 malades.
