

CERCETĂRI ORIGINALE

Secția de virologie a Academiei de Științe Medicale din R. P. Clujeză

STUDIUL FACTORILOR CARE DETERMINA FORMELE CLINICE ATIPICE ALE ENCEFALITEI JAPONeze DE TIP B*)

C. H. Huang

La fel ca și alte maladii infecțioase, encefalita japoneză de tip B, are forme clinice și atipice. După cum se știe, deosebirile care se manifestă în apariția exterioară a bolii, putem să le atribuim următorilor doi factori: virusului și organismului gazdă. În ciuda acestui fapt, cercetătorii au acordat o atenție prea mică studierii factorilor și mecanismului infecției. Studiul de față se ocupă cu acei factori ai corelației dintre virus și organismul gazdă, care determină formele atipice ale bolii.

Factorii în corelație cu virusul

Cercetarea factorilor în corelație cu virusul, care determină formele atipice ale encefalitei japoneze de tip B, ne-a dus la constatarea că în natură există tulpini care produc îmbolnăvirea prin porțile de penetrație periferică (de aici înainte „patogenitate periferică” diferită). În cazul a 15 tulpini cultivate din îmbolnăviri umane și injectate sub piele, s-au constatat alternanțe variind între DL_{50} , $10^{-0.5}$ și $10^{-8.1}$. Cercetători japonezi și sovietici nu au găsit nici o deosebire între diferitele tulpini de patogenitate periferică. Această divergență, putem s-o atribuim substanțelor diluante deosebite care au fost folosite la prepararea suspensiilor de virus. Presupunerea noastră este confirmată de faptul că în cazul suspensiunii virusului, într-o soluție de sare de bucătărie patogenitatea periferică este considerabil mai mică decât cea intercerebrală; nu am putut observa o asemenea deosebire, dacă am folosit ca substanță diluantă, lapte smântînit 10%.

Studiile care se ocupă cu cauza patogenității diferite a tulpinilor de virus, au stabilit următoarele corelații:

În cazul tulpinilor de virus care provoacă îmbolnăvirea prin inoculare subcutanată (de aici înainte „patogenitate subcutanată” mare),

*) Prezentată la ședința filialei din Tg.-Mureș a S. Șt. M. în luna noiembrie 1956.

durata viremiei e mai îndelungată, iar capacitatea de rezistență față de căldură e mai mare, și invers.

În cursul cercetării sale, cu privire la factorii care influențează capacitatea de infecție a țînțarilor, autorul a găsit doi mai importanți: primul e temperatura mediului extern. Dacă țînțarii infectați pe cale artificială au fost ținuți la o temperatură mai ridicată ($26-31^{\circ}\text{C}$, care corespunde temperaturii externe din perioada epidemică), în corpul lor s-a găsit o cantitate mai mare de virusuri, iar capacitatea lor de infecție a fost mai mare decît a acelora care au fost ținuți la o temperatură mai scăzută ($18-22^{\circ}\text{C}$, care corespunde temperaturii perioadei antiepidemice și postepidemice), 2. Al doilea factor depinde de particularitățile virusului răspîndit prin intermediul țînțarilor. În cazul a 12 tulpini de virus cultivate din diferite soiuri de țînțar, autorul a constatat că după 3 săptămîni de la inocularea lor subcutanată la șoareci, tulpinile de virus au avut o patogenitate diferită ($10^{-3}-10^{-6.5}$).

Factorii în corelație cu organismul gazdă

Am studiat de asemenea ce influență are vîrsta asupra receptivității șoarecilor, în cazul în care sînt infecți cu tulpini de encefalită japoneză de tip B, din regiunea Peking și Nakayama. În cursul experiențelor noastre am constatat că, în timp ce la inocularea intracerebrală vîrsta are o importanță minimă asupra receptivității șoarecilor, la inocularea intraperitoneală sau subcutanată a oricărei tulpini de virus, există o deosebire pronunțată între receptivitatea șoarecilor vîrstnici și aceea a celor tineri.

În cazul infecțiilor produse pe cale periferică, vîrsta șoarecilor poate să influențeze în mare măsură, formarea capacității de rezistență. La animalele inoculate pe cale periferică, am constatat că, capacitatea de invazie a tulpinii Nakayama față de creier e foarte mică chiar dacă am inoculat un șoarece în vîrstă de 10 zile. (DL_{50} , $10^{-3.6}$ în caz de inoculare subcutanată).

În schimb, tulpina Peking e patogenă și față de șoarecii adulți. E clar deci că manifestarea infecției depinde nu numai de diversitatea virusurilor, ci și de capacitatea de rezistență naturală a organismului gazdă.

Studiind acțiunea pe care o exercită alimentația insuficientă a șoarecelui asupra formării capacității de rezistență față de infecțiile periferice, am observat că o alimentație precară micșorează capacitatea de rezistență față de infecțiile virotice periferice. Șoarecii insuficient alimentați au avut o greutate de 15—20 g la vîrsta de 8 săptămîni. Dacă i-am inoculat subcutanat, valoarea lui DL_{50} , a fost de $10^{3.0}$. În schimb, în cazul șoarecilor normal alimentați, la vîrsta de 7 săptămîni și avînd greutatea de 26—29 g, valoarea lui DL_{50} , a fost de $10^{-1.4}$.

Studiind acțiunea narcozei efectuată cu luminal, în legătură cu infecția artificială, am constatat că, pentru diminuarea mortalității și prelungirea duratei vieții, e suficientă o doză mică de luminal (0,15—0,25 mg la o greutate corporală de 7—9 g) care menține șoarecii în stare de narcoză timp de 6—8 ore, dar numai dacă doza de infecție a fost mai mică 10 DL_{50} subcutanat. Mortalitatea grupului pe care s-au făcut experiențele a fost de 42,9%, față de 76,2% a grupului de control. Din

punct de vedere statistic, diferența e semnificativă. Dacă am întrebuințat o doză de luminal mai mare (1—1,5 mg la un șoarece), proporția mortalității a crescut, fapt care poate fi pus în legătură cu efectul toxic al medicamentului.

Constatări și concluzii

Din experiențele amintite mai sus rezultă că formele clinice atipice ale encefalitei japoneze de tip B, sînt determinate de o serie întreagă de factori. Asimptomatologia infecției depinde de cantitatea și proprietățile virusului inoculat, precum și de structura organismului gazdă și de starea sa în momentul în care s-a produs infecția. Studiind factorul virotic putem să vedem că în natură există tulpini de o „patogenitate periferică” felurită, ceea ce explică diversitatea sub care se manifestă infecția la om.

Am arătat în continuare că tulpina de virus de o „patogenitate subcutanată” mai puternică provoacă o viremie mai îndelungată, și are o rezistență mai mare față de temperatură. Pentru aprecierea patogeniei bolii, această constatare este foarte importantă.

Descoperirea faptului că atât cantitatea cit și capacitatea de infecție a virusului existent în țînțării ținuți la temperatura de 26—31° C sînt mai mari decît ale țînțărilor pe care i-am ținut la 18—22° C, face probabilă presupunerea că persoanele înțepate în perioada antiepidemică și postepidemică au fost infectate cu o doză mai mică de virus și de aceea, la acestea din urmă, s-a dezvoltat o formă clinică atipică. Pe de altă parte, descoperirea faptului că tulpinile de virus izolate de la țînțării prinși în libertate, se deosebesc unele de altele în ceea ce privește patogenitatea, face probabilă presupunerea că, după înțepătura produsă de țînțării purtatori de virusuri cu o „patogenitate subcutanată” redusă, nu apare boala manifestă din punct de vedere clinic nici chiar în perioada epidemică, cu toate că temperatura mediului ambiant favorizează acumularea unei cantități mai mari de virus în organismul țînțărilor.

Cu toate că tulpini de virus cu o „patogenitate periferică” micșorată au fost izolate și de la oameni bolnavi, totuși factorii organismului gazdă trebuie să aibă un rol important în determinarea manifestării infecției. În cursul studierii factorilor organismului gazdă, am reușit să stabilim două forme de capacitate de rezistență nespecifică, față de encefalita virotică japoneză de tip B. Una din formele capacității de rezistență nespecifică a organismului gazdă depinde de structura acestuia. Aceasta au dovedit-o experiențele pe care le-am efectuat în legătură cu acțiunea pe care o exercita vîrsta și alimentația asupra receptivității față de infecția virotică. Rezultatele au arătat că în organismul animalelor există anumite bariere cu caracter constituțional care frînează extinderea virusului de la periferie asupra sistemului nervos central, împiedicînd astfel manifestarea clinică a îmbolnăvirii sistemului nervos. Rezultatele au mai arătat de asemenea, că aceste bariere constituționale există încă de la naștere, iar în perioadele ulterioare se dezvoltă sau se perfecționează. Se poate presupune că în cursul dezvoltării lor, animalele superioare formează anumite bariere pentru apărarea organului vital al organismului, creierul. Prin aceasta se previne accesul la creier al acelor

substanțe dăunătoare cu care organismul a fost în legătură timp mai îndelungat. Această formă nu este specifică. Ea mai are și scopul să protejeze creierul față de substanțele cu care organismul nu a fost încă în legătură.

Se pune problema dacă acest mecanism al capacității de rezistență față de infecție există și în organismul omenesc. La om, frecvența bolii scade pe măsură ce vârsta e mai înaintată. Aceasta se poate explica prin faptul că în rindurile populației, proporția imunității specifice crește neîncetat paralel cu vârsta. Tocmai ca o consecință a infecțiilor simptomatice și asimptomatice.

Aceasta însă nu poate fi acceptată ca singura explicație. *Chan și Hu* au relatat că în cursul autopsiilor efectuate, la persoanele care au decedat din cauza encefalitei japoneze de tip B, au găsit cisticercoză cerebrală într-un procent mai mare (33%) decît la persoanele al caror deces a fost determinat de alte cauze (0,014—1,24%). Această constatare ne îndreptățește să tragem concluzia că barajul liquorosanguin, în împrejurări normale, împiedică într-o anumită măsură, penetrația virusului în creier, și în felul acesta, poate să aibă un rol în evoluția infecției asimptomatice. Cealaltă formă a capacității de rezistență nespecifică depinde de starea organismului, manifestată în timpul infecției. Aceasta o dovedește faptul că narcoza artificială efectuată cu o doză mică de luminal, a avut, la șoareci, un efect favorabil asupra evoluției infecției efectuate cu virusul encefalitei japoneze de tip B. Efectul favorabil a fost evident însă nu puternic dacă îl comparăm cu imunitatea specifică, deoarece apare numai în cazul în care doza de infecție e mai mică decît 10 DL₅₀ subcutanat. Efectul narcozei asupra infecției naturale poate fi ușor înțeles, dacă luăm în considerare următoarele: 1. că în condiții normale infecția se produce cu o cantitate mică de virusuri, și 2. că țințării infectați, au la o temperatură scăzută, o capacitate de infecție redusă, și că în organismul țințarilor există tulpini de virus de o „natoșenitate periferică” redusă. Ținînd seama de faptul că virusul encefalitei japoneze de tip B a fost cultivat în repetate rînduri de la țințarii de varietatea *culex pipiens*, soiul *palleus* și că acest soi de țințari înțeapă omul mai ales în timpul nopții, avem dreptul să presupunem că somnul normal, fiziologic, poate influența, pînă la o anumită limită, evoluția infecției, admitînd că infecția se produce în timpul somnului. Notăm, că efectul favorabil asupra evoluției infecției, l-am observat numai cînd am întrebuițat o mică doză de luminal, ceea ce concordă cu concepția lui *Pavlov*, potrivit căreia numai somnul obținut cu o mică doză de narcozice poate fi comparat cu cel fiziologic. Acesta este motivul pentru care credem că somnul constituie unul din factorii care determină apariția normală a formei clinice asimptomatice.

Sosit la redacție la 17 decembrie 1956.

ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ АТИПИЧНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЯПОНСКОГО ЭНЦЕФАЛИТА ТИПА В

И. Х. Хуанг

Изучая атипичные клинические формы японского энцефалита типа В, автор устанавливает, что появление атипичных форм зависит от ряда факторов: во-первых, в природе существуют разные штаммы вирусов, во-вторых, играет роль, распространяющий вирус организм комара, в котором в условиях холода выявляется

меньшее количество вируса, а под влиянием тепла большее. Третьим фактором является состояние человеческого организма к моменту инфекции: степень упитанности, а также состояние бодрствования или сна вызванного небольшой дозой люминала, при экспериментальном наркозе

Вследствие своих наблюдений за образованием атипических форм на подопытных животных, автор высказывает предположение, что аналогичные явления возможны и на человеке.

ETUDE DES FACTEURS CARACTERISANT LES CAS ASYMPTOMATIQUES DE L'ENCEPHALITE JAPONAISE B.

C. H. Huang

L'auteur s'occupe des cas cliniques atypiques de l'encéphalite japonaise B à ultravirus. Il constate, que l'apparition des formes atypiques dépend de plusieurs facteurs. Il y a avant tout des souches d'ultravirus différentes; secondement, l'organisme de la moustique servant d'agent de transmission, joue son rôle, car on mettra en évidence dans cet organisme plus ou moins d'ultravirus suivant qu'il a été exposé à l'influence de la chaleur ou du froid. Le troisième facteur est l'état de l'organisme humain au moment de l'infection, selon qu'il est bien nourri ou non, selon qu'il est à l'état de veille au qu'il dort. L'auteur a observé des formes atypiques expérimentales chez des animaux de laboratoire; il suppose que les mêmes formes peuvent se rencontrer chez l'homme dans les mêmes conditions.