

UTILIZAREA TERAPEUTICĂ A GAMAGLOBULINEI ÎN COMPLICAȚIILE PULMONARE ALE GRIPEI

János Kerestély, András Nagy, Irma K. Csósz, Maria S. Dobos

De la data la care *Cohn* și colab. au elaborat, în timpul celui de al doilea război mondial, procedeul — pînă azi cel mai utilizabil — de preparare a gamaglobulinei din ser sanguin, numeroși autori au relatat rezultate favorabile obținute atît în domeniul profilaxiei cît și în cel al terapiei.

Scopul lucrării noastre nu este de a prezenta aplicarea profilactică a gamaglobulinei. La început dăm doar cîteva indicații sumare în legătura cu experiențele terapeutice inițiate în cele mai felurite boli infecțioase.

Folosirea gamaglobulinei în terapie este de data foarte recentă. Gamaglobulina a fost utilizată mai întîi în infecțiile rezistente la antibiotice. De atunci, mulți autori au încercat să o aplice în diverse domenii. Astfel, *Ponomareva* și colab., *Rodin*, *Odessky* și *Jeevings*, apoi *Odessky*, *Leonescu* și alții au relatat rezultate terapeutice variabile în encefalite, iar *Babaeva* și *Poldascaia*, *I. Marie*, *Dobrohotova* și colab., *Sedaillan* și alții, rezultate terapeutice bune în lusea convulsivă. Unii autori au utilizat gamaglobulina în tratamentul mononucleozei infecțioase și a zonei zooster. Recent, *Bogdanov* și *Fedulova* au constatat că gamaglobulina are un efect terapeutic bun în poliomielită. Administrînd 4—10 ml gamaglobulină standard, *Jannet* și *Deutsch* nu au constatat nici un rezultat în gripă, dar *Ivanov* și alții relevă efectul satisfăcător al gamaglobulinei în timpul epidemiei de gripă „asiatică” din 1957.

Bagdasaroff și colab. precum și *Ashley* au încercat să valorifice gamaglobulina în tratamentul hepatitei epidemice. Rezultatele obținute nu sînt însă destul de convingătoare.

Gamaglobulina s-a adeverit drept un foarte bun procedeu terapeutic substitutiv în tratamentul stărilor de agamaglobulinemie descrise de *Bruton* în 1952.

Recent au fost observate anumite efecte terapeutice bune ale gamaglobulinei în unele infecții bacteriene, mai ales de natură coccică. De asemenea, tot în ultimul timp, au apărut lucrări în care se studiază efectul sinergic al gamaglobulinei manifestat în cazurile asociate cu unele antibiotice, îndeosebi cu cloramfenicol. Cu puțin timp în urmă *Ravina* a comunicat rezultate bune obținute cu gamaglobuline în unele infecții. În cadrul unor experiențe pe șoareci, *Fischer* a dovedit efectul sinergic pronunțat al gamaglobulinei și cloramfenicolului. Acest autor a plecat de la părerea de mult cunoscută că prin asocierea imunoterapiei și a terapiei antibacteriene se poate obține un efect maxim. Exploatând acest efect sinergic, *Waisbren* a tratat cu succes bolnavi ce sufereau de afecțiuni care nu au reacționat la un tratament exclusiv antibacterian. Dintre 46 de bolnavi tratați, 27 s-au ameliorat respectiv s-au vindecat după administrarea gamaglobulinei în modul descris de autor. Aceste 27 de cazuri se grupează astfel: 6 osteomielite cronice, 2 osteomielite acute, 5 pielonefrite cronice, 1 septicemie de origine stafilococică, 1 enterită de origine stafilococică, o endocardită provocată de stafilococ, 5 septicemii cauzate de infecții locale, 3 supurații grave ale plămii, 2 agranulocitoze și 1 meningită pneumococică.

Barandun, Kippfer, Riva și Nicolet au tratat cu gamaglobulină 23 de bolnavi suferind de infecții grave. Ei au constatat un efect terapeutic foarte rapid, și bun în 15 cazuri de pneumonie, septicemie, empiem, mastită, osteomielită și tromboflebită, cauzate mai ales de stafilococi, streptococi și pneumococi, în infecții neinfluențabile pînă atunci prin tratament antibacterian. În cazurile lor, excelentul efect terapeutic al gamaglobulinei s-a manifestat în primul rînd prin ameliorarea rapidă a stării de comă, prin dispariția tulburărilor psihice, prin încetarea febrei și printr-o accentuată îmbunătățire a stării generale a bolnavilor. Acest efect bun a fost obținut de obicei prin administrarea gamaglobulinei standard 16%. Conținutul în anticorpi al acesteia e de 25 de ori mai mare decît cel al serului normal. Doza a fost în medie de 0,5 ml/kg-corp, administrîndu-se de 3—4 ori. În cazul cînd nu s-a observat nici un efect bavorabil, tratamentul s-a repetat cu doze mai mari.

Tabelul Nr. 1.

Nr. crt.	Numele	Vîrsta	Diagnosticul	Antibioticele administrate și rezultatul
1.	K. M.	43	Gripă, Bronhopneumonie l. s. Pleurită exudativă l. s.	P., Str., Au., C., H.,
2.	Sz. S.	54	Gripă, Bronhopneumonie l. s. (tumoare panc.)	P., Str., Au., C. (nici-un rezultat).
3.	Sz. J.	52	Gripă, Bronhopneumonie bilat. multipl.	P., Str., Au., C., T., E., nici-un rezultat (rezistență completă).
4.	Ch. E.	61	Gripă, Pneumonie lobară l. d. Pleurită interlobară l. d.	P., Str. Au., C., F. (nici-un rezultat. rezistență completă).
5.	C. G.	39	Gripă, Pneumonie lob. ml. l. d. Pleurită exud. l. d.	P., Str. Au., C., H. (rezultat incert).
6.	B. J.	58	Gripă, Bronhopneumonie l. s. Stare septică. Comă.	P., Str., Au., T. (ineficace, rezistență completă).
7.	V. I.	49	Gripă, Bronhopneumonie bilaterală. Comă. Edem pulmonar. Cardită decompensată.	P., Str., Au., H. (ineficace).
8.	V. I.	48	Gripă, Pneumonie lob. sup. l. s. Pleuropericardită. Toxicoză. Insul. circ. perif.	P., Str., F., Au., C. (ineficace. rezistență completă).

Nr. crt	Numele	Vîrsta	Diagnosticul	Antibioticele administrate și rezultatul
9.	Cs. A.	74	Gripă bronhopneumonie l. d. Empiem. Ciroză hepatică. Cardioscleroză în stare decompensată. Comă.	P., Str., O., Au., T., H. (ineficace).
10.	N. M.	32	Bronhopneumonie l. s.	P., Str., C., T., Au., (ineficace, rezistență completă).
11.	N. N.	19	Gripă. Bronhopneumonie l. Insuf. circ. perif. și centr. Comă. Meningo-encefalită.	P., Str., Au., T., E., (nici-un rezultat).
12.	J. M.	70	Gripă. Pneumonie lob. inf. l. s. Pleurită interlobară l. s.	P., Str., C., Au., (nici-un rezultat, rezistență completă).
13.	K. A.	35	Bronhopneumonie bilat. Tbc. pulmonară.	P., Str., Au., C., H., (rezultat incert).
14.	L. C.	8 luni	Gripă. Bronhopneumonie bilat. Enterocolită. Distrofie gr. III.	P., Str., D., E., Au., (rezultat incert).

Prescurtări : P.=Penicilină E.=Eritromicină
 Str.=Streptomicină C.=Cloramfenicol
 O.=Omnamicină T.=Titan
 Au.=Aureomicină H.=Hidrazidă

Tabloul Nr. 2.

Cu ce antibiotic a fost asociată administrarea gamaglobulinei?	Agentul patogen în cultură	Gamaglobulina în Cantitate totală ml.	Gamaglobulina cîte injecții	utilizată Eficacitatea
(1) C.	Streptococ viridant	50	4	bună
(2) C.	Micrococ cataral	20	2	foarte bună
(3) C.	Stafilococ aureu hemolitic	30	3	foarte bună
(4) C.	Stafilococ alb. hemolitic	20	2	bună
(5) —	Streptococ viridant	24	4	bună
(6) T.	Stafilococ aureu hemolitic	20	2	foarte bună
(7) —	Stafilococ aureu hemolitic	40	4	foarte bună
(8) C.	Pneumococ	30	3	foarte bună
(9) —	—	30	3	ineficace
(10) —	Stafilococ aureu hemolitic	60	6	foarte bună
(11) —	Pneumococ	30	3	ineficace
(12) —	Stafilococ aureu hemolitic	40	4	bună
(13) —	Pneumococ	50	5	după o ameliorare inițială, ineficace
(14) E	—	6	2	bună

În lunile februarie—martie 1959, în timpul epidemiei de gripă, am utilizat și în clinica noastră tratamentul cu gamaglobulină. În total am tratat 14 bolnavi, injectînd intramuscular de 2—6 ori o doză de 0,5—1,0 ml/kg-corp. Utilizarea gamaglobulinei în tratamentul majorității bolnavilor suferînd de cele mai grave complicații pulmonare ale gripei — în general la persoanele de o vîrstă înaintată — a devenit necesară, deoarece aceștia nu au reacționat nici chiar la terapia polivalentă cu antibiotice. În cîteva cazuri în care încă la internare s-a constatat o stare gravă toxică, comatoasă, am administrat gamaglobulina ca o ultimă încercare.

În vederea obținerii unui tablou cât mai sinoptic, publicăm următorul tabel care cuprinde datele privitoare la grupa de vîrstă, diagnostic, eficacitatea tratamentului cu

antibiotice aplicat anterior, felul antibioticelor asociate, examenul bacteriologic. Cantitatea de gamaglobulină administrată, modul de administrare și rezultatul terapeutic obținut.

Din tabel reiese că cei mai mulți bolnavi aparțin unei grupe de vîrstă mai înaintată. Aceasta concordă cu caracterul epidemiei de gripă din acest an. Complicațiile au afectat mai cu seamă persoanele aparținînd grupelor de vîrstă mai înaintată. Coloana cu diagnosticul arată că cele mai frecvente complicații în care tratamentul obișnuit a rămas ineficace au fost îndeosebi bronhopneumonia, pneumonia lobară și pleuritele. Am amintit că la instituirea tratamentului cu gamaglobulină, starea bolnavilor a fost fără excepție gravă. În toate cazurile au fost îngrijorătoare starea generală, tulburările de circulație, dispneea, cianoza, deseori decompensarea cardiacă, iar uneori starea toxică și de comă.

Agenții patogeni cultivați au fost mai ales stafilococi progeni, streptococi și pneumococi. Determinîndu-se sensibilitatea față de antibiotice s-a constatat în 6 cazuri o rezistență totală la toate antibioticele care ne-au stat la dispoziție (5 tulpini de stafilococ progen și 1 de pneumococ). În ciuda unei asocieri corespunzătoare a antibioticelor sau a administrării lor alternative, tratamentul cu antibiotice nu s-a dovedit eficient nici în celelalte cazuri.

Cantitatea totală de gamaglobulină calculată pe kg/corp a fost administrată de 2—6 ori, în așa fel încît o injecție a conținut cel puțin 10—15 ml. În 3 cazuri, după cîteva zile am repetat doza. În 5 cazuri, gamaglobulina a fost asociată cu cloramfenicol și într-un caz cu tetran. În prealabil ne-am convîns că antibioticele amintite mai sus au rămas ineficace.

Analizînd rezultatele obținute, putem stabili ca tratamentul cu gamaglobulină a avut în 6 cazuri un efect foarte bun, iar în 5 cazuri un efect bun. Numai în 3 cazuri a fost ineficace. În 11 cazuri sub acțiunea injecțiilor cu gamaglobulină, febra a cedat după 1—3 zile, starea generală profund alterată s-a ameliorat dispărînd în același timp și tulburările de circulație. În 3 cazuri toxice respectiv de comă, la 12—48 de ore după administrarea gamaglobulinei, toxicoza a fost suprimată, coma a încetat și starea bolnavului s-a ameliorat în urma redobîndirii conștiinței.

Trebuie să subliniem în mod deosebit că după tratamentul cu gamaglobulină s-a accelerat resorbția focarelor pneumonice respectiv a exudatului pleural. De asemenea trebuie să notăm că în cele 5 cazuri tratate cu cloramfenicol și în cazul tratat în asociație cu tetran, am constatat un efect mai bun și mai rapid.

Să ne oprim puțin asupra celor 3 cazuri în care terapia cu gamaglobulină s-a adevărit ineficace. 2 bolnavi dintre aceștia (9 și 11 din tabel) au prezentat încă la internare o stare atît de neglijată încît orice perspectiva de ameliorare era aproape exclusă.

În ciuda administrării gamaglobulinei, unul dintre bolnavi a decedat în urma vechii sale insuficiențe circulatorii și a empiemului toracic survenit ca o complicație gripală, iar celălalt din cauza unei meningo-encefalite. În cel de al treilea caz (în tabel 13), administrarea gamaglobulinei a provocat la început o ameliorare, dar imediat după aceea starea bolnavului s-a agravat din nou. Am explicat acest fapt printr-un proces pulmonar specific decelat între timp, și de aceea bolnavul a fost trimis la clinica ftiziologică, pentru un tratament corespunzător.

Făcînd o apreciere globală a rezultatelor noastre, putem spune că tratamentul cu gamaglobulină, a fost eficient. Eficacitatea s-a accentuat cînd am asociat tratamentul cu cloramfenicol. Se pare că tratamentul cu gamaglobulină constituie un nou procedeu terapeutic valoros și indispensabil înainte de toate în unele infecții cocice rebele la tratamentul antibacterian. Trebuie să relevăm cu deosebire faptul că în cazurile de infecții stafilococice reacția la gamaglobulină a fost foarte bună. Acest lucru e cu atît mai important cu cît

în prezent rezistența la antibiotice ce se formează din ce în ce mai mult față de stafilococ, ne face deseori să fim dezarmați în fața unor astfel de infecții.

Acțiunea terapeutică a gamaglobulinei nu e încă o problemă suficient de lamurită. După *De Mura* și *Barendun*, gamaglobulina administrată intramuscular exercită, din cauza conținutului ei ridicat în anticorpi, un efect nociv pronunțat asupra agenților patogeni care se înmulțesc în torrentul sanguin și în spațiile intercelulare, dar nu patrunde practic în celule. Așa se explică de altfel și faptul că în bolile virotice, utilizarea gamaglobulinei nu poate avea efect decît în faza de viremie, chiar și atunci acțiunea ei fiind mai degrabă profilactică. Pe lângă aceasta, gamaglobulina mai are o proprietate antitoxică importantă. Aceasta poate să susțină efectul exclusiv antibacterian al antibioticelor. În afara de efectul terapeutic optim ce se obține prin asocierea imunoterapiei cu tratamentul antibacterian, această proprietate antitoxică explică și ea rezultatele bune realizate în cazurile în care s-a aplicat un tratament asociat cu cloramfenicol. După *Martin du Par* gamaglobulina introdusă în organism, pe de o parte stimulează producția, iar pe de alta mobilizează rezervele de gamaglobuline, accentuînd efectul și asigurîndu-i continuitatea.

În concluzie putem afirma că prin utilizarea terapeutică recentă a gamaglobulinei, terapia dispune de un mijloc valoros în infecțiile care nu pot fi influențate cu antibiotice.

Sosit la redacție: 11. iulie 1959.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГАММАГЛОБУЛИНА ПРИ ЛЕГОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ПОСЛЕ ГРИППА

Керештей Янош, Надь Андраш, К. Чёс Ирва, Ш. Добош Марья

Авторы во время эпидемии гриппа (февраль-март-апрель 1959 г.) лечили 14 больных с тяжелым легочным осложнением после гриппа (бронхопневмония, лобарная пневмония, плеврит) гаммаглобулином (0,5—1,0 мл. кг. веса тела).

Установили, что лечение гаммаглобулином было особенно эффективно, если вводили вместе с хлорамфениколом.

Особенно успешно было лечение гаммаглобулином в тех случаях, когда инфекцию вызывали устойчивые к антибиотик микробы (стафилококк, стрептококк и менингококк).

Через 12—48 часов или в каждом случае через 2—3 дня от начала лечения гаммаглобулином температура снижалась, общее состояние больных улучшалось, нормализовались расстройства кровообращения, больные быстро выходили из токсикоза и коматозного состояния.

Вследствие лечения гаммаглобулином ускорялось рассасывание пневмонических очагов и плевритического экссудата.

L'UTILISATION THÉRAPEUTIQUE DE LA GLOBULINE GAMMA DANS LES COMPLICATIONS PULMONAIRES GRIPPALES

I. Kerestély, A. Nagy, K. Csösz, M. Dobos

Pendant l'épidémie de grippe (février-mars 1959) les auteurs ont traité 14 cas de complications pulmonaires graves, consécutives à cette maladie (bronchopneumonie, pneumonie lobaire, pleurite) en administrant une quantité de 0,5—1,0 ml globuline gamma par Kg corp. On a constaté que le traitement par globuline gamma est particulièrement efficace dans les cas où l'on applique associé au chloramphénicol. Les observations des auteurs relèvent que le traitement par globuline gamma a donné des résultats favorables surtout dans les infections staphylo-, strepto-, et pneumococques rebelles à l'antibiothérapie. L'administration de globuline gamma a eu comme effet, parfois après 12—48 heures mais en tout cas au bout de 2—3 jours — la cessation de la fièvre, une amélioration de l'état général des malades, la normalisation des troubles circulatoires et, dans les états toxiques ou dans le coma, une amélioration rapide des troubles psychiques. À la suite du traitement par la globuline gamma, la résorption des foyers pneumoniques respectivement de l'exsudat pleural s'est accélérée.