

Clinica de pediatrie (cond.: prof. Gh. Puskás, doctor docent în științe)  
și Clinica de fiziologie (cond.: prof. Z. Barbu, medic emerit al R.S.R.)  
din Tg.-Mureș

## MODIFICĂRI DE FRECVENȚĂ ȘI CORELAȚII EPIDEMIOLOGICE ALE CHIMIOREZISTENȚEI MICOBACTERIENE LA COPII

A. Grépany, Z. Barbu, A. Kuron, Maria Alexa, Klára Domokos

Pentru adulți, modificările de frecvență ale chimiorezistenței micobacteriene dispun de o bogată literatură, atât la noi în țară cit și în străinătate. Datele referitoare la copii sînt în schimb foarte săracioase. La acest fapt contribuie caracterul adesea paucibacilar al tuberculozei infantile care este întovărășită de o eliminare evidentă de bacili într-o proporție, ce variază, în funcție de tehnica utilizată și de caracterul procesului, între 10% și 33%. Buna curabilitate a tuberculozelor primare și post primare face ca, spre deosebire de adult, urmărirea ulterioară a chimiosusceptibilității micobacteriene să fie dificilă, ne mai vorbind de relativa raritate a recidivelor la copii antetratați. Știind că nici corelațiile epidemiologice ale chimiorezistenței primare survenite la copii (respectiv raporturile dintre chimiorezistența focarului donator și cea a copilului receptor) nu este lipsită de interpretări contradictorii și că potrivit celor spuse mai sus, studii de amploare în privința prevalenței fenomenului de chimiorezistență lipsesc, credem că o cercetare întreprinsă pe 542 copii urmăriți timp de 5 ani, ar putea constitui o contribuție utilă în analiza problemelor amintite.

### *Material și metodă*

Lucrarea de față se ocupă de toți copiii care au fost internați în secțiile de ftiziopediatrie ale Clinicii de fiziologie și pediatrie din Tîrgu-Mureș, între 1 ianuarie 1960 și 31 decembrie 1965, în total 542 copii. Materialul de examinat (spută, urină, lichid cefalorahidian, lichid pleural, lichid peritoneal, puroi ganglionar sau puroi osos) a fost prelevat de trei ori în trei zile consecutive, înainte începerii oricărui tratament, la meningitici în primele 3 zile de tratament, iar de la suferinzi de tuberculoză pulmonară s-a recoltat de 3 ori și conținutul gastric matinal.

Omogenizarea s-a efectuat cu fosfat trisodic, însămințându-se materialul atât pe mediul Löwenstein-Jensen cât și pe mediul Gottsacker.

Determinările gradului de sensibilitate s-au făcut din subculturi cu inocul apreciat volumetric (o ansă) dar suficient de diluat ulterior, pentru a obține culturi compatibile pe tubul martor.

Antibioticele s-au introdus înainte de coagulare, realizându-se următoarele concentrații pe mililitru de antibiotic:

	I.	II.	III.
Streptomicină	2 gama/ml	5 gama/ml	" 01
Hidrazidă	0,2 "	1 "	" 5
PAS	1 "	5 "	[w/awmwe3 01
Cicloserină	25 "	30 "	
Viomicină	10 "	20 "	
Trecator	20 "	30 "	

La fiecare serie nouă de medii s-a recontrolat concentrația minim activă pentru tulpina standard de laborator H<sub>37</sub>Rv, găsindu-se în condițiile noastre de muncă 0,2—0,7 gama/ml pentru streptomicină, 0,03—0,08 gama/ml pentru hidrazidă, 0,1—0,5 gama/ml pentru PAS, 16—23 gama/ml pentru cicloserină, 2—5 gama/ml pentru viomicină și 4—13 gama/ml pentru trecator.

S-au considerat rezistente tulpinile cu o creștere de cel puțin 1% față de martor pe tuburile cu o concentrație mică de antibiotic și cele cu orice creștere de pe tuburile cu o concentrație medie sau mare. În cazul streptomicinei s-a pretins o creștere de 50% pe tubul cu antibiotic diluat.

Toate cazurile au fost urmărite între 1 și 5 ani, atât sub aspect bacteriologic cât și clinic, radiologic și funcțional, făcându-se în anturajul fiecăruia o riguroasă anchetă epidemiologică pentru depistarea donatorului de bacili, atât intra- cât și extrafamiliar. Ori de câte ori s-a putut găsi sursa probabilă de bacili, aceasta a fost supusă unei investigații bacteriologice complexe, cuprinzând și testarea sensibilității agenților patogeni. Dacă focarul donator era mai vechi și cunoscut, se recuperau, referitor la bacili, toate informațiile aflate în fișierul bacteriologic al laboratorului central de micobacteriologie de la Tirgu-Mures.

#### Constatări

Din cei 542 copii internați și urmăriți în condițiile de mai sus, au fost găsiți cu bacili în spută 106 copii, adică 19,5% din cazuri, proporție apropiată de multe statistici naționale și internaționale. Din cauza fenomenului de pozitivitate în frotiu, fără creștere pe medii de cultură, rezistența a putut fi determinată numai în 91 de cazuri, deși la cei 542 copii s-au făcut în această perioadă 2371 însămințări și reinsămînțări. Proporția aceasta de 14,15% agenți vizibili dar necultivabili (15 cazuri) se apropie de asemenea de datele din literatură.

În ceea ce privește frecvența rezistenței micobacteriene la copiii succesiv internați, respectiv la cei cu și la cei fără antecedente terapeutice, constatăm cele cuprinse în datele tabelului nr. 1.

Din acest tabel rezultă o frecvență de 26,7% a rezistenței primare, una de 30% a celei câștigate și alta de 27,5% în cazul copiilor succesiv internați și testați, indiferent de anamneza lor terapeutică.

Rezultatele anchetei epidemiologice au arătat că în 27 din cele 106 cazuri studiate (adică în 25,4%) sursa de contaminare a putut fi identificată, fiind la jumătatea cazurilor un focar deja cunoscut, iar la cealaltă jumătate un focar descoperit o dată cu copilul contaminat. Analizând situația aceasta exclusiv în rîndul celor 19 copii cu rezistență primară, focarul a putut fi identificat în 6 cazuri

(31,5%) și a rămas necunoscut în 13 cazuri (68,5%); proporția este identică cu cea observată în general la copiii tuberculoși.

După aceea s-au cercetat caracteristicile bacteriologice ale donatorului de bacili în cazul copiilor eliminatori de micobacterii primar rezistente cu contaminator identificat, găsindu-se un donator rezistent și 5 donatori neeliminatori de bacili în momentul anchetei și după aceea.

În fine s-a analizat proporția copiilor cu rezistență primară și cu sensibilitate primară în rindurile focarelor cu contaminatori sensibili, contaminatori rezistenți și în rindurile focarelor neidentificate. S-au făcut următoarele constatări:

— între 65 copii proveniți din focare neidentificate au fost 17 cazuri cu sensibilitate primară și 18 cu rezistență primară (29,5%);

— între 3 copii din focare eliminatoare de bacili sensibili au fost 3 îmbolnăviri cu agenți primari sensibili, iar

— între 3 copii din focare eliminatoare de agenți rezistenți au fost 2 cazuri de îmbolnăviri cu agenți sensibili și unul cu agenți rezistenți.

### Comentarii

Datele prezentate trebuie comparate cu cele ale altor autori, necesitând totodată și unele comentarii.

*Frecvența rezistenței micobacteriene în rindurile copiilor succesiv internați* nu atinge niciodată valori prea ridicate. Acest lucru rezultă și din statistica alăturată a lui I. Lupășcu și M. Arhiri de la Institutul de fiziologie. Bucuraști, cit și a lui M. N. Rudoî și colab. de la dispensarul de fiziopediatrie al unui raion din Moscova, care relatează valori similare cu ale noastre și pe care le sintetizăm în tabelul nr. 2.

Această proporție relativ scăzută rezultă din caracterul sărac în bacili al leziunilor de tuberculoză primară și din ridicatul lor potențial de curabilitate. Totuși, între 1957 și 1966, se constată o oarecare creștere a acestei proporții, așa cum se va vedea din cauza incidenței sporite a inițial-rezistențelor.

Rolul cantității de bacili reiese și din cazul leziunilor extrapulmonare, ceva mai abundente în bacili și mai greu curabile, unde frecvența medie a chimiorezistenței este de 40 % la cazurile succesiv internate, iar în rindurile adulților fizici cu o floră microbiană abundentă și leziuni mai greu curabile, proporția rezistențelor la succesiv internați atinge și întrece 50%.

Chimiorezistența la succesiv internați rezultă din integrarea a două categorii de bolnavi: bolnavi cu rezistența inițială și bolnavi cu rezistența câștigată cu ocazia unor tratamente anterioare și readmiși pentru continuarea terapiei, respectiv pentru recidivă.

*Analizând situația în ceea ce privește copiii readmiși în serviciile cu pături, și care au antecedente terapeutice, se poate constata conform datelor tabelului nr. 3 că proporția rezistențelor nu atinge în rindul acestei categorii de bolnavi valoarea de 40%.*

Se mai remarcă predominanța monorezistențelor față de birezistenți, absența trirezistenței și predominanța rezistenței la hidrazidă, antibioticul cel mai utilizat.

Față de adulți, unde frecvența medie a celor cu chimiorezistență dintre readmiși se situează între 60% și 70%, valorile observate la copii denotă preponderanța formelor ușor curabile. Printre copiii cu tuberculoze grave (meningite mortale) sau chiar printre ftiiziile ajunse la rezecție, proporția formelor cu micobacterii rezistente poate fi foarte ridicată. Aceasta este și concluzia tabelului nr. 4 care redă publicațiile existente în această problemă.

Spre deosebire de ceea ce se întâmplă în formele mai puțin grave, aici predomină rezistența multiplă, iar cea față de hidrazidă prezintă aceeași frecvență ca cea față de streptomycină.

Tabelul nr. 1.  
Frecvența chimiorezistenței micobacteriene la copiii internați, tratați și succesiv internați

Felul copiilor examinați	Cazuri studiate	Monorezistenți				S <sub>H</sub>	Birezistenți			S <sub>H<sub>P</sub></sub>	Total rezistenți	Rezistență cumulată pe un antibiotic		
		S	H	P	Total		S <sub>P</sub>	H <sub>P</sub>	Total			S	H	P
Copii fără antecedente terapeutice	71 (100%)	5 (7)	6 (8,4)	0 (0)	11 (15,4)	7 (9,9)	0 (0)	1 (1,4)	8 (11,3)	0 (0)	19 (26,7)	12 (17)	14 (19)	1 (1,4)
Copii readmiși cu antecedente terapeutice	20 (100%)	3 (15)	1 (5)	0 (0)	4 (20)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	6 (30)	5 (25)	3 (15)	0 (0)
Copii succesiv internați (Total)	91 (100%)	8 (8,8)	7 (7,7)	0 (0)	15 (16,5)	9 (9,9)	0 (0)	1 (1,1)	10 (11)	0 (0)	25 (27,5)	17 (18,7)	17 (18,7)	1 (1,1)

Tabelul nr. 2.  
Frecvența eliminătorilor de micobacterii chimiorezistente în rindurile copiilor succesiv internați

Autorul, țara, orașul, instituția	Anii studiați	Numărul bolnavilor	Monorezistenți				S <sub>H</sub>	Birezistenți			S <sub>H<sub>P</sub></sub>	Total rezistenți	Rezistență cumulată pe un antibiotic		
			S	H	P	Total		S <sub>P</sub>	H <sub>P</sub>	Total			S	H	P
Lupașcu I., Arhiri M. Inst. de ftziologie București	1957-1960	85 (100%)	1 (1,17)	8 (9,4)	1 (1,17)	10 (11,7)	0 (0)	1 (1,17)	1 (1,17)	2 (2,3)	1 (1,17)	13 (15,2)	3 (3,5)	10 (11,7)	4 (4,6)
Rudoi N. M. Raticinski C.S.N. U.R.S.S. Moscova	1957-1961	20 (100%)	1 (5)	3 (15)	1 (5)	5 (25)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	7 (35)	3 (15)	5 (25)	1 (5)
Grépály A., Barbu Z., Kuron A., Alexa M., Domokos K., R.S.R. Tîrgu-Mureș	1960-1965	91 (100%)	8 (8,8)	7 (7,7)	0 (0)	15 (16,5)	9 (9,9)	0 (0)	1 (1,1)	10 (11)	0 (0)	25 (27,5)	17 (18,7)	17 (18,7)	1 (1,1)
Total:	1957-1965	196 (100%)	10 (5,1)	18 (9,1)	2 (1,02)	30 (15,3)	11 (5,5)	1 (0,5)	2 (1,02)	14 (7,1)	1 (0,5)	45 (22,9)	23 (11,7)	32 (16,3)	6 (3,06)

Tabelul nr. 3.  
Frecvența rezistenței secundare între copii cu antecedente terapeutice

Autorul, țara, orașul, instituția	Anii studiați	Numărul bolnavilor	Monorezistenți				Birezistenți				S <sub>HP</sub>	Total rezistenți	Rezistență cumulată pe un antibiotic		
			S	H	P	Total	S <sub>H</sub>	S <sub>P</sub>	H <sub>P</sub>	Total			S	H	P
Drabkina R. O. U.R.S.S. Inst. de Ftiziologie Kiev	1958— 1962	114 (100%)	12 (10,5)	24 (21,05)	0 (0)	36 (31,5)	8 (7,01)	0 (0)	1 (0,8)	9 (8)	0 (0)	45 (39,5)	20 (17,5)	33 (28,9)	1 (0,8)
Grépalý A., Barbu Z., Kuron A., Alexa M., Domokos K., R.S.R. Tirgu-Mureș Secția de Ftiziopediatric	1960— 1965	20 (100%)	3 (15)	1 (5)	0 (0)	4 (20)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	6 (30)	5 (25)	3 (15)	0 (0)
<b>Total:</b>	1958— 1965	134 (100%)	15 (11,1)	25 (18,6)	0 (0)	40 (29,8)	10 (7,4)	0 (0)	1 (0,7)	11 (8,2)	0 (0)	51 (38)	25 (18,6)	36 (26,1)	1 (0,7)

Tabelul nr. 4.  
Incidența rezistenței micobacteriene în rindurile copiilor cu forme grave de tuberculoză (analizate la autopsie sau la exereze)

Autorul, țara, orașul, instituția	Anii studiați	Bolnavi Studiați	Monorezistenți				Birezistenți				S <sub>HP</sub>	Total rezistenți	Rezistență cumulată pe un antibiotic		
			S	H	P	Total	S <sub>H</sub>	S <sub>P</sub>	H <sub>P</sub>	Total			S	H	P
Lupașcu I., Arhiri M., Algeorge G., R.S.R. București Inst. de Ftiziologie	1963— 1964	40 (100%)	3 (6,8)	3 (6,8)	1 (2,2)	7 (15,9)	21 (47,7)	0 (0)	0 (0)	21 (47,7)	0 (0)	28 (70)	24 (60)	24 (60)	1 (2,2)
Boye Y.	1960— 1961	11 (100%)	4 (36,3)	3 (27,2)	0 (0)	7 (63,6)	4 (36,3)	0 (0)	0 (0)	4 (36,3)	0 (0)	11 (100)	8 (72,7)	7 (63,6)	0 (0)
<b>Total:</b>	1960— 1964	51 (100%)	7 (14)	6 (12)	1 (2)	14 (27,3)	25 (50)	0 (0)	0 (0)	25 (50)	0 (0)	39 (78)	32 (64)	31 (62)	1 (2)

**Tabelul nr. 5.**  
Frecvența rezistenței primare la copii fără antecedente terapeutice după 1958

Autorul, țara, orașul, instituția	Anii studiați	Numărul bolnavilor	Monorezistenți				Birezistenți				S <sub>H</sub> P	Total rezistenți	Rezistență cumulată pe un antibiotic		
			S	H	P	Total	S <sub>H</sub>	S <sub>P</sub>	H <sub>P</sub>	Total			S	H	P
Viallier I., Pierres G., Franța, Paris	1960—1963	226 (100%)	2 (0,8)	4 (1,7)	0 (0)	6 (2,6)	4 (1,7)	1 (0,4)	0 (0)	5 (2,2)	0 (0)	11 (4,8)	5 (2,2)	6 (2,6)	0 (0)
Kaplan M., Grumbach R., Franța	1955—1960	182 (100%)	7 (3,8)	7 (3,8)	2 (1,09)	16 (8,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (8,8)	7 (3,8)	7 (3,8)	2 (1,09)
Ako Hallström Finlanda	1961—	26 (100%)	1 (3,8)	1 (3,8)	0 (0)	2 (7,6)	6 (23,07)	0 (0)	0 (0)	6 (23,07)	1 (3,8)	9 (34,6)	8 (30,7)	8 (30,7)	1 (3,8)
Gépály A., Barbu Z., Domokos K., Alexa M., Kuron A., R.S.R. Tirgu-Mureș	1960—1965	71 (100%)	5 (7,04)	6 (8,36)	0 (0)	11 (15,4)	7 (9,8)	0 (0)	1 (1,4)	8 (11,2)	0 (0)	19 (26,9)	12 (16,9)	14 (19,5)	1 (1,4)
I. Jemna R.S.R., Timișoara	1958—1960	44 (100%)	0 (0)	2 (4,5)	7 (15,9)	9 (20,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (20,4)	0 (0)	2 (4,5)	7 (15,9)
Arhiri M., R.S.R., București Inst. de Ftiziologie	1957—1960	141 (100%)	1 (0,7)	3 (2,1)	0 (0)	4 (2,8)	2 (1,4)	0 (0)	0 (0)	2 (1,4)	0 (0)	6 (4,2)	3 (2,1)	5 (3,5)	0 (0)
<b>Total:</b>	1958—1965	690 (100%)	16 (2,3)	23 (3,3)	9 (1,3)	48 (6,9)	19 (2,7)	1 (0,14)	1 (0,14)	21 (3)	1 (0,14)	70 (10,3)	35 (5)	42 (6)	11 (1,6)

**Tabelul nr. 6.**  
Frecvența rezistenței primare la copii între 1950 și 1958

Autorul, țara, orașul,	Anii studiați	Numărul de copii	Total rezistenți	Din care polirezistenți	Rezistență cumulată pe un antibiotic		
					S	H	P
Debré, Nouflard, Franța, Paris	1956—1957	394 (100%)	21 (5,13)	5 (1,2)	18 (4,6)	12 (3)	0 (0)
Viallier, Franța, Paris	1953—1957	218 (100%)	20 (9)	0 (0)	15 (7)	5 (2,3)	0 (0)
Viallier, Franța, Paris	1953—1957	209 (100%)	16 (8)	3 (1,3)	5 (2,3)	3 (1,8)	0 (0)
Meissner G., Germania, Borstel	1953—1958	1546 (100%)	93 (6)	18 (1,2)	33 (2,2)	43 (2,8)	32 (2,1)
Zitrin și colab., U.S.A., diferite orașe	1955—1957	967 (100%)	9 (0,9)	1 (0,1)	4 (0,4)	5 (0,5)	0 (0)
Kaplan M., Franța, Paris	1957—1958	51 (100%)	5 (11)	0 (0)	2 (5,2)	3 (6,9)	0 (0)
<b>Total:</b>	1950—1958	3385 (100%)	164 (4,84)	27 (0,8)	77 (2,8)	71 (2,3)	32 (0,9)

Tabelul nr. 7.

Frecvența rezistenței inițiale calculată cu un prag mai ridicat al rezistenței critice

Total copii fără antecedente terapeutice	Monorezistenți					Birezistenți			$S_{HP}$	Total rezistenți	Rezistență cumulată pe un antibiotic		
	S	H	P	Total	$S_H$	$S_P$	$H_P$	Total			S	H	P
	71 100%	2 (2,8)	8 (11,4)	0 (0)	10 (14,2)	5 (7,2)	0 (0)	0 (0)			5 (7,2)	0 (0)	15 (21,4)

Tabelul nr. 8.

Frecvența chimioresistenței primare la adulții nou îmbolnăviți între 1955 și 1965 pe teritoriul dispensarului Mureș, calculată tot cu prag ridicat de rezistență critică

Total adulți fără antecedente terapeutice	Anii studiați	Monorezistenți					Birezistenți				$S_{HP}$	Total rezistenți	Rezistență cumulată pe un antibiotic					
		S	H	P	M*	Total	$S_H$	$S_P$	$H_P$	Total			S	H	P	M*		
	1955— 1959											(6,2)						
258 (100%)	1960— 1965	20 (7,7)	6 (2,3)	0 (0)	3 (1,1)	29 (11,2)	9 (3,4)	0 (0)	0 (0)	9 (3,4)	2 (0,7)	40 (15,5)	31 (12,01)	17 (6,5)	2 (0,7)	3 (1,1)		

\* Tuberculostatice minore

Tabelul nr. 9.

Fluctuația proporției de eliminatori cu chimiorezistența secundară în rîndurile eliminătorilor de bacili, aflați în evidența simultană a dispensarului teritorial în anii respectivi

Anul studiat	Eliminatori de bacili	Monorezistenți					Birezistenți				S <sub>HP</sub>	Total rezistenți	Rezistență cumulată pe un antibiotic			
		S	H	P	M*	Total	S <sub>H</sub>	S <sub>P</sub>	H <sub>P</sub>	Total			S	H	P	M*
1954	(100%)	(15)	(18)	(0)	(0)	(33)	(16)	(0)	(0)	(16)	(0)	(49)	(31)	(35)	(0)	(0)
1956	(100%)	(25)	(20)	(0)	(0)	(45)	(20)	(0)	(0)	(20)	(0)	(65)	(45)	(40)	(0)	(0)
1958	(100%)	(18)	(16)	(0)	(0)	(44)	(25)	(0)	(0)	(25)	(0)	(71)	(53)	(45)	(0)	(0)
1960	157 (100%)	16 (10,2)	52 (33,1)	1 (0,6)	0 (0)	69 (44)	43 (21,4)	0 (0)	4 (2,5)	47 (29)	2 (1,27)	118 (75,6)	61 (38,8)	101 (64,3)	7 (4,4)	0 (0)
1961	192 (100%)	35 (17,7)	50 (25,8)	0 (0)	0 (0)	85 (44)	63 (32,8)	0 (0)	1 (0,5)	64 (33,3)	2 (1,04)	151 (78,6)	100 (52,08)	116 (60,4)	3 (1,5)	0 (0)
1962	244 (100%)	53 (22,1)	49 (20)	0 (0)	0 (0)	102 (42,18)	65 (26,6)	0 (0)	1 (0,45)	66 (27)	4 (1,6)	172 (70,0)	122 (50)	119 (48,7)	5 (2,04)	0 (0)
1963	223 (100%)	44 (18,8)	36 (16,1)	0 (0)	0 (0)	80 (35)	88 (39,4)	0 (0)	3 (1,3)	91 (40,7)	9 (4)	180 (80)	141 (63,2)	136 (60,9)	12 (5,3)	0 (0)
1964	196 (100%)	25 (13)	34 (17,3)	0 (0)	2 (1,02)	61 (31,1)	69 (35,2)	0 (0)	1 (0,5)	70 (35,7)	12 (6,1)	143 (73)	106 (54,08)	116 (59,9)	13 (6,6)	2 (1,02)
1965	183 (100%)	11 (6,01)	38 (20,7)	0 (0)	0 (0)	49 (26,7)	55 (30)	0 (0)	0 (0)	55 (30)	8 (4,3)	120 (65,3)	74 (40)	101 (55)	8 (4,3)	0 (0)

\* Tuberculostatice minore



Descoperirea donatorului în caz de însoțiri cu micobacterii inițial rezistente la  
 adolescenți și copii

Autorul, țara, orașul,	Anii studiați	Cazuri de rezistență procentaj	Precizarea sursei			
			Sursă ne- cunos.	Sursă cunos.	din care	
					familială	extra- familială
Vialler, Canetti, Franța, Paris	1957—1960	21 (100%)	9 (48)	12 (52)	8 (38)	4 (14)
Meissner G. Germania, Borstel	1961—1962	92 (100%)	74 (80)	18 (20)		
Repničkaja U.R.S.S., Sverdlovsk	1961—1962	13 (100%)	5 (39)	8 (61)		
Kantaraeva U.R.S.S., Kazahstan	1958—1962	36 (100%)	17 (45)	19 (55)		
Rudoï U.R.S.S., Moscova	1957—1961	3 (100%)	2 (66)	1 (33)		
Puech P. Franța, Paris	1960—1964	29 (100%)	20 (69)	9 (31)	3 (12,5)	6 (18)
Viallier, Franța, Paris	1960—1963	5 (100%)	2 (40)	3 (60)		
Fraga H. Brazilia	1960—1961	9 (100%)	3 (33)	6 (66)	5 (55)	1 (11)
Canetti G. Franța, Paris	1960—1963	161 (100%)	164 (77,8)	47 (22,2)	37 (17,5)	10 (4,7)
Grépalý A., Barbu Z., Kuron A., Alexa M., Domokos K. R.S.R. Tirgu-Mureș	1960—1961	19 (100%)	13 (68)	6 (32)	4 (22)	2 (10)
Benda R., Franckel P. Paris, Beaujon	1957—1960	23 (100%)	19 (84)	4 (16,0)		
<b>Total</b>	<b>1957—1964</b>	<b>461 (100%)</b>	<b>328 (71,1)</b>	<b>133 (28,8)</b>	<b>57 (12,1)*</b>	<b>23 (4,9)*</b>

\* S-a calculat numai din total existent

Tabelul nr. 11.

Corelația dintre chimiosusceptibilitatea micobacteriană a focarului donator și cea a celui receptor la copii între 1953—1961

Autorul, țara, orașul,	Anii studiați	Total focare donatoare	Din care cu susceptibilitatea necunoscută	Felul susceptibilității primare la receptor		Focare donatoare cu agenți sensibili	Felul susceptibilității primare la receptor		Focare donatoare cu agenți rezistenți	Felul susceptibilității primare la receptor	
				agenți sensibili	agenți rezist.		agenți sensibili	agenți rezist.		agenți sensibili	agenți rezist.
A. Ziehme Germania, Bremen	1953— 1960	82	0	0	0	0	0	0	82 (100%)	74 (89)	8 (11)
A. Hennebert Belgia, Buissingen	1956— 1960	50	0	0	0	0	0	0	50 (100%)	48 (96)	2 (4)
Meissner G. Germania, Borstel	1957— 1960	89	89 (100%)	82 (92%)	7 (8)	0	0	0	0	0	0
Kaplan M. Franța, Paris	1957— 1961	14	0	0	0	0	0	0	14 (100%)	12 (86)	2 (14)
Rudoi N. M. U.R.S.S., Moscova	1957— 1961	17	0	0	0	6 (100%)	6 (100%)	0	11 (100%)	8 (72,7)	3 (27,3)
Total:	1953— 1961	252	89 (100%)	82 (92%)	7 (8)	6 (100%)	6 (100%)	0 (0)	157 (100%)	142 (89,5)	15 (9,5)

Tabelul nr. 12.

Corelația dintre susceptibilitatea agenților focarului donator și cea a micobacteriilor contaminatului receptor între 1960—1965

Autorul, țara, orașul,	Anii Studiați	Total focare donatoare	Din care cu susceptibilitatea necunoscută	Felul susceptibilității primare la receptor		Focare donatoare cu agenți sensibili	Felul susceptibilității primare la receptor		Focare donatoare cu agenți rezistenți	Felul susceptibilității primare la receptor	
				agenți sensibili	agenți rezist.		agenți sensibili	agenți rezist.		agenți sensibili	agenți rezist.
Grépály A., Barbu Z, Alexa M., Kuron A. Domokos K. R.S.R. Tirgu-Mureș	1960— 1965	71	65 (100%)	47 (72,5)	18 (29,5)	3 (100%)	3 (100%)	0	3 (100%)	2 (66)	1 (33)
Puech, Schlesinger, Franța, Paris	1963	9	0	0	0	0	0	0	9 (100%)	6 (66)	3 (33)
Total	1960— 1965	80	65 (100%)	47 (70,5)	18 (29,5)	3 (100%)	3 (100%)	0	12 (100%)	8 (66)	4 (33)

Rezistența primară în tuberculoza copilului a început să o întrecă în mod semnificativ pe cea observată la adulți. Informațiile pe care le deținem în această privință sînt cuprinse în tabelul nr. 5.

Se remarcă o creștere evidentă a nivelului de rezistență între copii, atît pe plan național cît și pe cel internațional. În tabelul nr. 6 sînt cuprinse cîteva statistici apărute între 1950 și 1956 care mărturisesc toate o proporție foarte scăzută de rezistenți, și anume de 4,84%.

Rezultă că după 1958 rezistența la copii s-a dublat, polirezistența s-a triplat, iar ca frecvență a trecut pe locul întii hidrazida.

Se pune totuși întrebarea dacă procentul de rezistență primară, constatat la noi, nu este prea ridicat în comparație cu cel al altor statistici. Întrucît ca prag de rezistență s-a utilizat cea de 0,2 gama/ml pentru HIN și 2 gama/ml pentru streptomycină, iar cîteva cercetări mai vechi din țara noastră admiteau ca prag semnificativ cel de 10 gama/ml pentru streptomycină și 1 gama/ml pentru HIN, am recalculat datele noastre și după acest criteriu, dat fiind că metoda semicantitativă întrebuițată la prepararea inoculului cauzează uneori erori în ceea ce privește rezistențele mici și parțiale. Rezultatele recalculării sînt cuprinse în tabelul nr. 7.

Rezultă că indiferent de calcul, rezistența primară a micobacteriilor eliminate de copiii recent îmbolnăviți a crescut pe teritoriul nostru.

În aceste condiții se ridică problema, dacă nu se poate observa un fenomen similar și la adulți. Constatările noastre în această privință sînt redată în tabelul nr. 8.

Rezultă că și la adulți se observă o creștere a rezistenței inițiale, dar nu atît de mare.

Desigur că factorul epidemiologic trebuie să joace un rol important în această creștere. Pentru a-l putea învedera am analizat variațiile înregistrate în ultimul timp de către proporția eliminatorilor de micobacterii cu chimio-rezistență secundară în rîndurile focarelor contaminatoare din evidența dispensarului din Tg.-Mureș. Datele acestea sînt cuprinse în tabelul nr. 9.

Rezultă că într-un an calendaristic, eliminatorii vechi și noi de bacili, aflați în evidența unui dispensar, sînt în scădere, dar proporția de rezistență din rîndurile lor a crescut din 1954 pînă în 1963, cînd a atins culmea, aproape dublîndu-se, iar de atunci a început să scadă. În aceste condiții creșterea de rezistență primară este explicabilă cu mențiunea că modificările ei rămîn mult în urma celor din cazul rezistenței secundare, iar actuala descreștere din cadrul acesteia din urmă se va resimți abia mai tîrziu la nivelul rezistenței primare.

Decalajul dintre cele 2 rezistențe este totuși impresionant. În timp ce aproape  $\frac{3}{4}$  din focarele cronice sînt rezistente, contaminările proaspete nu ating nici un sfert din frecvența acestora.

Pentru a explica acest fenomen s-a invocat drept cauză primordială pre-tinsa „avirulentă” a tulpinilor HIN-rezistente. Acest argument ni s-a părut ca insuficient de întemeiat, în primul rînd pentru că avirulenței lor pentru cobai nu-i corespunde și una la om, iar în al doilea rînd pentru că atît în cazuri de rezistență secundară cît și în cele de rezistență primară există forme benigne și maligne de tuberculoză într-o proporție similară cu cea observată la procesele declanșate de agenții sensibili. Totuși nu se poate nega că tuberculoza tratată, chiar dacă a ajuns la rezistență, ar evolua la fel de rapid ca și cea netratată cu antibiotice, dar după noi momentul determinant îl constituie în acest caz reducerea numerică de bacili care a precedat rezistența și consecința ei lezională: accentuarea proceselor de sanogeneză și nu apariția ulterioară de bacili rezistenți. Totuși va trebui să mai revenim asupra acestei probleme.

Pentru a lămuri corelația dintre rezistența inițială și cea secundară, am făcut o comparație între datele găsite de noi și cele ce ne-au stat la dispozi-

ție din literatură. Am constatat cele cuprinse în tabelul nr. 10, din care rezultă că în toate cazurile de contaminare cu agenți rezistenți focarul donator poate fi identificat numai într-o treime din cazuri, ca și în caz de contaminare cu agenți sensibili, fapt care nu pledează pentru virulența modificată a acestor bacterii.

Am comparat în continuare datele noastre cu cele publicate pînă în prezent în problema proporției de contaminări cu agenți sensibili sau rezistenți în focarele cunoscute, rezistente sau sensibile, precum și în focare de tuberculoză cu susceptibilitate necunoscută. Datele sînt cuprinse în tabelele nr. 11 și 12.

Rezultă din aceste 2 statistici că proporția de contaminați cu rezistență primară este identică atît în rîndurile focarelor cu susceptibilitatea necunoscută, cît și în rîndurile celor ce elimină agenți rezistenți; însă în timp ce între 1955—1960 doar 10% dintre contaminații focarelor rezistente aveau și ei o rezistență primară, între 1961 și 1965 proporția aceasta se urcă la 30%.

După părerea noastră această împrejurare explică într-o suficientă măsură contaminările cu agenți sensibili de donatori rezistenți. Intradevăr, rezistența secundară a luat amploare după 1955, dat fiind că majoritatea copiilor din acea epocă erau deja contaminați cu agenți sensibili încă înainte de apariția rezistenței donatorului și numai o mică parte din copii se născuseră în focare rezistente. După 1960 proporția de copii născuți în focare rezistente s-a înmulțit considerabil, iar o dată cu aceasta au crescut și contaminările cu agenți rezistenți. Mai trebuie reținut și faptul că între contaminare și îmbolnăvire trece adesea un timp considerabil în care suprainfecțiile cu agenți, fie și rezistenți, nu mai modifică o contaminare anterioară cu agenți sensibili, ci declanșează doar ftiziogeneza prin agresiune alergo-antigenică.

Explicația dată de unii autori pentru infecțiile realizate cu agenți sensibili în focare rezistente, potrivit căreia donatorii posedă amestecuri de bacili rezistenți și bacili sensibili, dar putere infectantă nu au decît ultimii, nu este după părerea noastră concludentă; s-a dovedit că dacă copilul se naște într-un focar rezistent, el se contaminează cu agenți rezistenți, iar dacă se naște într-un focar cu amestecuri de agenți sensibili și rezistenți, atunci și contaminarea are loc cu astfel de amestecuri.

Mecanismul epidemiologic al contaminărilor arată că la ora actuală nu contactul intrafamiliar este sursa principală de morbiditate infantilă cu agenți rezistenți, ci contactul întîmplător și extrafamiliar. Intradevăr cele mai multe statistici arată că peste o treime din contactii îmbolnăviți se descoperă o dată cu părinții lor contaminatori, iar cealaltă treime se îmbolnăvește în primele 6—12 luni de boală a focarului, ceea ce dovedește o contaminare mult anterioară care era normal să se facă cu agenți încă sensibili. Sînt mult mai expuși unei contaminări cu agenți rezistenți anergicii ce ajung în contact întîmplător cu vreun bolnav care elimină astfel de bacili. În consecință și după părerea noastră, actuala creștere a frecvenței copiilor contaminați cu micobacterii rezistente se datorește în parte copiilor născuți în focare rezistente, în parte faptului că o dată cu trecerea timpului, de cînd au luat proporții rezistențele secundare s-au mărit și șansele de a se întîlni copii încă necontaminați cu eliminatori secundar rezistenți.

Aceste împrejurări arată că una din căile de îngrădire ale contaminărilor cu agenți rezistenți este vaccinarea anuală repetată a populației anergice cu vaccin BCG, măsură a cărei eficacitate a fost pe deplin demonstrată de către *Liebknrecht* din Augsburg la Congresul Internațional de Ftiziologie de la Toronto din 1961.

A doua cale de îngrădire este cea de lichidare a focarelor rezistente. Proporția acestora a atins în unele teritorii apogeul și a început să descască datorită unei tot mai eficace terapii de atac în perioada inițială a tuberculozelor recent descoperite, ceea ce a cauzat o scădere simțitoare de noi rezis-

tenți și datorită autoepurației lente dar sigure a vechilor contingente de rezistenți, rămași din perioada antibioterapiei haotice. De altfel toate măsurile terapeutice de lichidare a tuberculozei cronice contribuie la restrângerea pericolului contaminărilor cu agenți rezistenți. Există însă și alte teritorii, unde rezistența secundară nu a început încă să descrească.

Ultima și cea mai importantă măsură este cea de protejare a nou-născuților în focarele cu agenți secundar rezistenți. Se știe că această categorie de copii prezintă principala sursă de menținute chimiorezistente și fatale ce se observă în ultimul timp. Accentul trebuie pus și aici pe o vaccinare și revaccinare cât mai eficace și cât mai controlată, cât și pe măsurile anti-epidemice în care asanarea focarului și izolarea dețin primul loc. Bine înțeles că și cealaltă categorie de contacți, născuți înaintea apariției rezistenței, trebuie protejată prin vaccinare dacă încă nu e contaminată, și cu o chimio-profilaxie selectivă din antibiotice noi dacă este deja contaminată. Thioetilamida poate înlocui în aceste cazuri Hidrazida care de data aceasta este ineficace.

Nu putem încheia această expunere fără a menționa că nici în materialul nostru și nici în literatură nu se semnalează deocamdată cazuri de rezistență apărute la foștii copii profilactizați cu hidrazidă; în schimb, printre cazurile cu rezistență primară provenite din focare necunoscute, se citează și câteva rezistențe la streptomycină, apărute probabil în urma tratamentelor cu combinații de streptomycină și penicilină puse în comerț în aproape toate țările pentru tratamentul pneumopatiilor acute.

În prezent principala sursă de rezistență primară rămâne masa de copii contaminați cu astfel de agenți din rîndurile cărora se va recruta în mod regulat un număr oarecare de îmbolnăviri. Nu putem afirma cu precizie cât este de mare această masă, dar probabil că și la noi proporția existentă în cazul tuberculozelor manifeste este valabilă și în formele oculte, adică în momentul de față pînă la un sfert dintre copii, care își fac anual virajul tuberculinic, devin purtători latenți de agenți chimiorezistenți.

Pe baza acestor date credem că în viitorul apropiat frecvența rezistenței inițiale își va continua încă o perioadă de timp sporul său lent de frecvență.

*Sosit la redacție: 24 mai 1966.*

#### Bibliografie

1. AKO K., HALLSTRÖM K., WAGER O.: Acta Tuberk. Pneum. Scand (1962), 42, 214; 2. ARHIRI M.: Autoreferat, disertație (1961); 3. BENDA R., FRANCHET F., ORINSTEIN E., MLE DELAVILLE: Revue de Pneum. et Tub. (1961), 4, 430; 4. BOYE Y.: Revue de tub. (1962), 1, 144; 5. CANETTI G., KREIS B., THIBIER R., GROSSET I., GLUJIC I.: Pneum. et Tub. (1964), 11, 1115; 6. FRAGA H., MAGARAS M., SANTIAGO A., ALMEIDE A. P.: Bull. de l'Union Intern. c. la tub. (1962), 2, 36; 7. JEMNA J., MIRCEA I., WOLF T.: Ftiziologie (1961), 1, 37; 8. KANTARAEVA K., BLONSKAIA L., HRUȘCIOVA A.: Problemi Tuberkulioza (1963), 8, 33; 9. KAPLAN M., GRUMBACH R., DOBROVOLSZKI B.: Presse Médicale (1962), 95, 2632; (1960), 33, 1288; 10. LEPEUPLE A., THIBIER R., VIVIEN J., CANETTI G., GROSSET G.: Revue de Pneum. et tub. (1963), 1, 33; 11. IIEBKNECHT E. din Augsburg, citat Meissner G.: Bul. l'Union Intern. c. la Tub. (1962), 2, 15; 12. LUPAȘCU I., ARHIRI M., CÎMPIANU V., SIBILLA S.: Ftiziologia (1962), 2, 161; 13. LUPAȘCU I., ARHIRI M., ALGEORGE G., TEODOSIU O.: Revue de Pneum. et de tub. (1964), 12, 1927; 14. PUECH P., SCHLESINGER A. M., BLIN F.: Revue de Pneum. et de tub. (1964), 12, 1927; 15. REPNICKÁJÁ L. D.: Problemi Tuberkulioza (1964), 12, 48; 16. RUDOJ M. N., RATCINSKIJ CS. N.: Problemi Tuberkulioza (1963), 8, 41; 17. VIALLIER J., PIERRES G., BERTENAUD M.: Revue de Pneum. et Tub (1964), 7—8, 831.