

Institutul de epidemiologie al I.M.F. Tg.-Mureș. Conducător: Conf. Dr. Boër László.

REZULTATELE EXPERIENȚELOR NOASTRE DE IMUNIZARE CU ANTIGENE TIFICE ȘI TIFO-PARATIFICE

Dr. Boër L., Vajna G.

Problema vaccinării antitifice a constituit o preocupare importantă a colectivului nostru de epidemiologie începând din anul 1949. Vaccinarea cu 3 inoculări a fost cauza multor neplăceri mai ales în mediul rural, unde am constatat adeseori acțiuni nereușite de vaccinare. Ne-am propus, ca să experimentăm mai multe vaccinuri antitifice, cu scopul de a reduce toxicitatea și numărul de inoculări.

Controlul epidemiologic a fost realizat pe teren, comparându-se grupele vaccinate cu cele nevaccinate, având ca indicator morbiditatea teritoriilor studiate. În cursul acestor acțiuni am urmărit efectul vaccinarilor cu vaccinul TAB. *Kolle* și cu vaccinurile corpusculare adsorbite, preparate din extracte microbiene.

În ianuarie 1951 au fost vaccinați 338 elevi ai unei școli. În luna martie se îmbolnăvesc 5 elevi, din care 4 cu forme ușoare și un caz letal. S-a stabilit, că elevul decedat nu a fost prezent la vaccinare, fiind plecat în provincie la părinții săi în zilele de vaccinare.

În cele ce urmează, vom descrie rezultatele cercetărilor noastre epidemiologice și de laborator, obținute prin experimentarea diferitelor antigene tifice și tifo-paratifice.

În cele ce urmează, vom descrie rezultatele cercetărilor noastre, obținute prin experimentarea diferitelor antigene tifice și tifo-paratifice.

În anii din urmă s-au introdus în mai multe țări vaccinuri corpusculare adsorbite (precipitate), preparate prin dezintegrarea corpurilor microbiene (înghețare-reîncălzire, extracție cu ac. trichloracetic etc.) și adsorbția antigenului astfel obținut pe un gel coloidal. Metoda a fost introdusă de *Boivin-Mestrobéanu, Graset* etc. Prin această metodă a fost posibilă reducerea numărului de inoculări de la 3 la una singură. Resorbția antigenului

adsorbit este prelungita. Metoda este în curs de experimentare și în Uniunea Sovietică.

Putnoky, Szabó și colaboratorii lor au demonstrat în experiențe pe animale, că nodulul format la locul inoculării antigenului corpuscular adsorbit, reprezintă un „depozit”, care poate fi grefat la alt animal după 2 săptămîni, unde provoacă de asemenea formarea de anticorpi. Bacilii tifici omorîți prin căldură dispar repede din țesutul celular subcutanat, prin acțiunea de fagocitoză.

Autorii sovietici (*Timakov, Ananieva, Techinskaia*) completează injecția subcutanată cu administrarea perorală a vaccinului.

Această metodă a fost recomandată de noi și a figurat în planul nostru de cercetări pe anul 1951. Din cauza cantității mari de antigen necesară pentru o aplicație perorală (de 100 ori cantitatea parenterală) institutele de cercetări nu au acceptat propunerile noastre. Începînd cu anul 1954 *Combiescu* și colaboratorii au început experiențele.

Primul vaccin corpuscular adsorbit în țara noastră a fost preparat în institutul nostru de către *Putnoky, Szabó* și colaboratorii, în anul 1950.

Valoarea antigenică a vaccinului a fost controlată în institutele din București, Timișoara și Iași.

Vaccinul a fost preparat prin metoda extracției cu acid trichloracetic și adsorbția antigenului cu hidroxid de aluminiu.

S-au utilizat tulpini cu o antigenitate ridicată și cu o toxicitate mică.

Reacțiunile locale și generale observate după inoculări au fost minime.

Nodulul local, care asigură menținerea „depozitului” s-a format în toate cazurile.

În 2 cazuri, unde injecția s-a executat prea superficial, am observat formarea unor abcese sterile.

Examinările medicale au fost executate de un colectiv epidemiologic, condus de unul dintre noi. S-au executat peste 15.000 vaccinări (la adulți cîte 1 cm³, la copii cîte 0,5 cm³ într-o singură inoculare), în localitățile C., Co., Ur., R., B. precum și în alte localități de pe teritoriul a 4 județe cit și în plasa sanitară de cercetare și de învățămînt. (anul 1950)

În anul următor (1951) am experimentat un lot de vaccin, în care am introdus și tulpini locale (orașul B).

Vaccinul a fost inoculat la copii mai mari, cu doze de adulți. S-au observat reacțiuni locale și generale, cit și 2 cazuri de stare tifică. Această experiență ne-a atras atenția asupra necesității dozării corecte și a alegerii tulpinelor cu toxicitate mică.

Copiii vaccinați au ramas imuni.

La sfîrșitul anului 1950 și Institutul Cantacuzino a preparat o cantitate mică de vaccin antitifo-paratific corpuscular adsorbit, după metoda Grasset, modificată de *Lovrekovich* (înghețare-reîncălzire și adsorbție cu gel-ul de hidroxid de aluminiu). Cantitatea antigenului a fost de 2 ori mai mare în unitatea de măsură, fiindcă s-au utilizat atît bacili tifici, cit și

paratifici A. și B. la preparare. Tulpinile au fost identice cu acelea utilizate pentru prepararea vaccinului TAB.-Kolle.

Cele doua vaccinuri tifo-paratifice au fost administrate de noi in cursul anului 1951.

Vaccinul corpuscular adsorbit a fost administrat la adulti într-o doza unică de 1 cm³, vaccinul Kolle în 3 doze, de 0,5—1—1,5 cm³, la intervale de cîte 7 - 8 zile.

Examenul serologic al vaccinațiilor a fost efectuat la 3, la 4 și la 5 săptămîni, la 2 luni (numai la cei inoculați cu vaccin adsorbit) și la 7 luni după vaccinare.

Examenul serologic a fost făcut cu antigenele tifo-paratifice O., H., Gärtner și Vi, iar testul de protecție pasivă la șoareci a fost executat la 7 luni după vaccinare.

Reacțiile locale și generale au fost observate la 72 ore după inoculare. Am constatat cele ce urmează :

I. Titrul aglutininelor O., și H. a ajuns la valori ridicate cu ambele antigene deja la 3 săptămîni după vaccinare. La 4 și 5 săptămîni după inoculare titrul scade la 1:200 la unii indivizi vaccinați cu TAB.-Kolle. La indivizii vaccinați cu vaccin TAB. corpuscular adsorbit Grasset Lovrekovich titrul nu a scăzut niciodată sub 1:800 în acest interval de timp.

Valorile aglutațiilor Gärtner obținute la 3 și la 5 săptămîni după vaccinare au fost ridicate după ambele vaccinări față de titrul inițial în cazul ambelor vaccinări.

II. La 97 indivizi vaccinați cu vaccinul corpuscular adsorbit am reușit să executăm și un control serologic și la 2 luni după inoculare.

Am observat o ridicare a titrului aglutininelor O în 84 de cazuri și valori identice cu cele inițiale în 13 cazuri. Ridicarea titrului aglutației H. a fost observată în 86 de cazuri, nemodificarea lui în 9 cazuri și scăderea în 2 cazuri. Aglutația Gärtner a fost observată cu valori mai ridicate în 83 de cazuri și nemodificată în 14 cazuri.

Aglutația Vi a fost pozitivă la 31 indivizi din cei 97.

III. La 7 luni după vaccinare cu vaccinul corpuscular adsorbit, controlul serologic a dat următoarele rezultate la 36 indivizi examinați :

1. Aglutininele H. au rămas sporite în 21 de cazuri, nemodificate în 11 cazuri și numai în 4 cazuri au fost găsite titruri scăzute față de cele inițiale, dar diferența nu a fost niciodată mai mare de o singură diluție.

2. Aglutininele O prezintă proporția de 27 valori mai ridicate, 6 nemodificate și 3 scăderi.

3. Aglutininele Gärtner prezintă : 30 valori mai ridicate, 5 nemodificate și un singur caz de scădere a titrului.

4. Aglutininele Vi, au rămas pozitive la 5 indivizi.

Din grupa vaccinată cu vaccin Kolle am reușit să examinăm 15 indivizi la 7 luni după cele 3 inoculări, cu următoarele rezultate ale controlului serologic :

a) Aglutininele H. au prezentat titruri mai ridicate la 8 indivizi, nemodificări la 2 indivizi și scăderi de titru la 5 indivizi.

b) Aglutinine O. au prezentat titruri mai ridicate la 9 indivizi, nemodificări la 1 individ, scăderi la 5 indivizi.

c) Aglutininele Gärtner au prezentat titruri mai ridicate în 8 cazuri și nemodificări în 7 cazuri.

d) Aglutininele Vi au rămas pozitive în 3 cazuri.

Comparând în cele două grupuri de vaccinați scăderile simultane ale titrului O. și H. la același individ, găsim următoarele date (la 7 luni după vaccinare) : în grupa vaccinată cu vaccin corpuscular adsorbit : 2,78% . în grupa vaccinată cu vaccin Kolle : 20% . (Vezi graficele întocmite pe baza registrelor de experiență).

IV. Cercetarile cu testul de protecție pasiva la șoareci au fost efectuate cu 10 seruri alese din cele două categorii de vaccinați, alegând 5 inoculați cu vaccinul adsorbit și 5 inoculați cu vaccinul Kolle, la 7 luni după vaccinare.

În prealabil a fost determinată D.L.C. a tulpinii Ty 2 obținute de la Institutul Cantacuzino, folosind metoda de comparație turbidimetrică a suspensiilor de microbi. Suspensia a fost astfel titrată, ca să conțină D.L.C. în 0,5 cm³. S-au folosit serii de câte 60 de șoareci.

Șoarecii au fost inoculați s. c. cu serul nediluat, cu diluația de 1:25 și 1/50, cu 24 ore înainte de a primi suspensia de microbi i. peritoneal. Controlul a fost executat cu ser de cal normal și cu ser fiziologic.

Afara de șoarecii inoculați cu ser imun concentrat, toate seriile au succumbat în 24 ore.

Raportul de supraviețuire a fost de 7:3, 4:1 și 3:1 în favoarea serului vaccinaților cu vaccin adsorbit și deși nu este hotărâtor într-un număr atât de mic de experiențe, totuși nu este neglijabil și arată superioritatea vaccinului adsorbit.

V. Reacțiunile locale și generale observate cu diferitele forme de vaccin la 24-72 ore după vaccinare au fost următoarele :

Din 177 vaccinați cu vaccin adsorbit au fost :

99 de cazuri ușoare, cu reacții locale sub 5 cm diametru și cu nodul persistent (56%).

68 de cazuri mediocre cu o roșeață de 6—8 cm diametru, nodul și temperatura pînă la 37,5° (38,4%).

2 cazuri grave, cu stare tifoidă pe o durată de 1-2 zile ; (1,1%).

8 cazuri semigrave cu o roșeață de 8—12 cm, nodul și temperatura de 37,5°-38,5° . (4,5%).

Necroze locale nu am observat.

În cele 74 de cazuri vaccinate cu vaccinul Kolle am făcut următoarele observațiuni :

34 de cazuri ușoare, cu durere locală și roșeață sub 5 cm (45,9%).

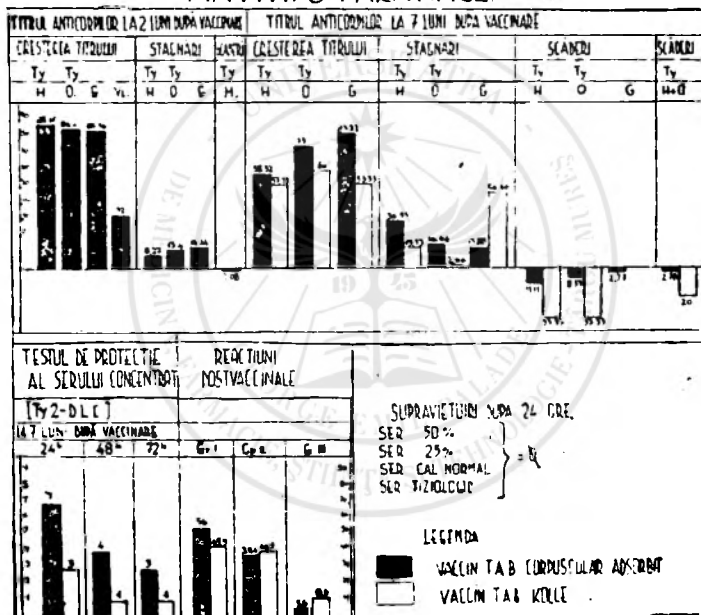
30 cazuri medii, cu roșeață de 5-8 cm și temperatura pînă la 37,5 (40,5%).

8 cazuri semigrave, cu temperatura de 37,5–38,5° și o roseată de 8–12 cm diametru (10,9%).

2 cazuri grave cu stare tifoidă de 1–2 zile (2,7%).
(vezi graficele anexate).

Comentind faptele observate, trebuie să analizăm unele fenomene considerate de mulți savanți ca dezavantaje ale vaccinurilor adsorbite, astfel apariția și persistența nodulului la locul de inoculare și durata imunității.

EFICIENȚA VACCINĂRILOR ANTITIFO-PARATIFICE



Noi credem, că fixarea pe loc a antigenului este necesară și asigură o acțiune prelungită, o fază de contact lungă cu aparatul receptor. Acțiunea prelungită reprezintă un excitant puternic ca efect prin sumare. În unitate de timp nu este însă un excitant puternic și ca atare nu provoacă nici efectul paradox. (Efectul imunizant al nodulului la 2 săptămâni, după inoculare a fost demonstrat de Putnoky și colaboratorii lui).

Antigenul corpuscular mai are o acțiune, care împiedică dislocarea sa din nodul: endotoxina eliberată prin dezintegrarea corpului microbial împiedică fagocitoza, ca atare nu se înglobează și nu se descompune atât de ușor, ca și un corp microbial integru.

Creдем, că și acest mecanism contribuie la prelungirea acțiunii antigenelor corpusculare.

În afară de cele enumerate, mai trebuie să admitem și acțiunea antigenului chimio-specific, în care adsorbantul anorganic joacă un rol de excitant necondiționat și după descompunerea antigenului specific.

Afară de prelungirea fazei de contact, mai există un fenomen important în mecanismul de acțiune al vaccinurilor corpusculare adsorbite, care conțin corpul microbial dezintegrat morfologic: proprietățile fizico-chimice se manifestă pe o suprafața foarte mult crescută. Prin acest proces faza de contact cu receptorii sistemului reflex al mecanismului imunobiologic se stabilește mai rapid și mai puternic; în consecință anticorpii apar mai curînd și în cantitate mai mare. Așa se explică valorile mai mari obținute la aglutinine: un indiciu, arătînd un proces imunobiologic mai intens.

Datele comparative arată, că imunitatea obținută cu vaccinul corpuscular adsorbit are și o durată mai lungă de peste 7 luni.

Bazîndu-ne pe rezultatele noastre și pe datele din literatură, ne permitem să tragem următoarele concluziuni:

1. Vaccinul corpuscular adsorbit a dat rezultate mai bune, decît vaccinul Kolle. Anticorpii au apărut la 3 săptămîni în cantitate mare și au prezentat valori mai ridicate și la 7 luni după vaccinare. Testul de protecție pasivă la șoareci a arătat superioritatea vaccinului corpuscular.

2. Vaccinul preparat numai din tulpini netoxice de bacili tifici a produs reacțiuni locale și generale minime. Introducerea în vaccin a tulpinilor locale a avut ca și consecință creșterea reacțiilor locale și generale.

3. Se recomandă continuarea studiilor pentru scăderea numărului de inoculări de la 3 la 1.

Sosită la redacție în ziua de 25 iulie, 1955.

РЕЗУЛЬТАТЫ НАШИХ ОПЫТОВ ПО ИММУНИЗАЦИИ ТИФОЗНЫМИ И ПАРАТИФОЗНЫМИ АНТИГЕНАМИ

Д-р Л. Бюер, Г. Ванна

Резюме

На основании опытов, проведенных с тифозными и паратифозными вакцинами, установлено следующее:

1. Иммунизирующая способность бактериальных экстрактов выше, чем вакцины типа Kolle.

2. Вакцина, приготовленная из тифозных бацилл, вызвала более легкие общие и местные симптомы.

3. Региональные штаммы тифа, примененные без обезвреживания, значительно усилили общие и местные симптомы.

4. В течение противотифозной вакцинации введение трех прививок к одной рекомендуется при условии применения селекционированных и обезвреженных штаммов.

LES RESULTATS DE NOS EXPERIENCES D'IMMUNISATION PAR DES ANTIGENES TYPHIQUES ET TYPHO-PARATYPHIQUES

Dr. L. Boër, G. Vajna

A la suite des expériences effectuées avec des vaccins typhiques et paratyphiques on constate

1. La capacité immunisante des extraits bactériens a été prouvée comme étant plus grande que celle du vaccin de type Kolle.
2. Le vaccin extrait des bacilles typhiques a causé des symptômes généraux et locaux plus atténués.
3. Les tulpines typhiques régionaux, appliqués sans désintoxication préalable, ont sensiblement accentué les symptômes généraux et locaux.
4. Au cours des vaccinations antityphiques la réduction des trois inoculations à une seule est recommandable à condition d'utiliser les plants sélectionnés et désintoxiqués.