

CHIMIORESENSIBILIZAREA BACILILOR KOCH REZISTENŢI ŞI SEMNIFICAŢIA EI CLINICĂ

dr. Z. Barbu, Maria Alexa, dr. F. Jozefovics

Resensibilizarea faţă de antibiochimio preparate a micobacteriilor patogene ce au devenit rezistente fie în mod experimental „in vitro” sau „la animal”, fie în cursul terapiei, a fost remarcată o dată cu dobîndirea de cunoştinţe privind chimiorezistenţa. Faţă de volumul de cercetări şi de importanţa ce i s-a acordat chimiorezistenţei, chimioresensibilizarea a reţinut mai puţin atenţia investigatorilor (22).

Încă de la începutul erei antibacteriene, s-a făcut remarcă, că faţă de rezistenţa relativ fixă „in vitro” la streptomycină, rezistenţa faţă de hidrazidă este reversibilă în aceleaşi condiţii, precum şi în cursul tuberculozei experimentale (9, 10, 22, 49, 59, 74).

O dată cu acumularea de date furnizate de clinica umană, s-a constatat însă, că atât rezistenţa faţă de streptomycină, cât şi cea faţă de hidrazidă sau faţă de alte tuberculostatice poate diminua sau chiar dispărea complet la eliminatorii cronici de bacili (2, 7, 8, 15, 22, 23, 24, 25, 39, 40, 50, 66, 78, 79). S-a precizat însă foarte curînd, că în timp ce rezistenţa unui individ bacterian este greu mutabilă, fiind condiţionată de anumite formaţiuni subcelulare ribonucleice, genetic fixe, respectiv de anumite structuri operatorie, ce controlează efectul fenotipic al primeior (42), rezistenţa colectivă a unei tulpini bacteriene, care aproape întotdeauna este compusă din indivizi sensibili şi rezistenţi, poate să fluctueze în intensitate, ba poate chiar să şi dispară, după cum condiţiile de supravieţuire favorizează mai mult partea rămasă sensibilă sau din contra, partea devenită rezistenţă (2, 8, 9, 15, 40, 51).

Fenomenul a fost pus în legătură mai ales cu administrarea de tuberculostatice de releu (7, 8, 19, 23, 40, 66, 78, 79), fiind semnalat însă şi în faza terminală a unor ftizii cronice extensive (22, 23, 24, 25, 39), iar alteleori în caz de recidivă sau de apariţie de leziuni noi (4, 8).

Nu au lipsit nici încercările de a pune resensibilizarea în legătură cu o mutaţie inversă a indivizilor bacterieni deveniţi rezistenţi. Această modalitate, posibilă din punct de vedere teoretic, n-a putut fi încă practic demonstrată în mod indubitabil (53).

În ultimul timp s-a ridicat din ce în ce mai mult problema că așa-zisele resensibilizări sînt de fapt erori de laborator, rezultînd de pe urma incidenței de proporții întîmplător diferite a agenților viabili și neviabili, rezistenți și sensibili în eșanționul inoculat (5, 33). La aceasta se mai adaugă faptul că anumite tehnici de laborator, respectiv anumite medii favorizează în mod preferențial creșterea, fie a rezistenților, fie a sensibiliilor (5, 7, 8, 18).

S-a mai afirmat în fine că, tulpina resensibilizată nu-și recîștigă niciodată acel grad de susceptibilitate ce corespunde la ceea ce numim rezistența de bază a tulpinei (18).

Scopul prezentei lucrări a fost acela, de a vedea dacă printr-o supraveghere îndelungată, mergînd pînă la 13 ani, a eliminatorilor cronici de bacilii rezistenți, nu s-ar putea obține informații privind veridicitatea fenomenelor de resensibilizare. Am dorit, în continuare, să vedem dacă pe un material mai bogat nu am putea găsi și alte circumstanțe în afara celor cunoscute ce favorizează resensibilizarea, încercînd totodată să-i descifrăm și semnificația prognostică.

Material și metodă

Au fost urmăriți un număr de 258 suferinzi de tuberculoză pulmonară, eliminatori de bacili Koch, prezentînd în cursul terapiei ce li s-a aplicat o eliminare de bacili rezistenți la tuberculostaticele respective (STR. HIN). Durata perioadei de observație a variat între 3 și 13 ani, majoritatea fiind ținuți sub observație mai mult de 10 ani. Ținem să precizăm că este vorba de o urmărire efectivă bacteriologică, cazurile observate mai puțin de 10 ani fiind cele decedate, respectiv vindecate între timp. Examinările bacteriologice au fost efectuate periodic, tot la 3 luni. Testarea rezistenței bacililor s-a făcut pe mediul Löwenstein-Jensen pentru streptomycină, hidrazidă, PAS și etionamidă, prin metoda indirectă. Antibioticele au fost incorporate înainte de coagulare. Începînd din anul 1963 s-a utilizat tehnica porțiilor și a rezistențelor critice propuse de *Canetti*, executînd totodată și reacțiile catalazice. Inoculările s-au făcut cu diluția de 10⁻³, obținînd colonii comptabile într-o proporție de 80 %. Dacă a fost cazul, testarea s-a repetat din nou. Concomitent s-a urmărit și evoluția clinică, respectiv radiologică a maladiei. Pacienții au fost tratați înaintea apariției de rezistență după schema clasică cu streptomycină, hidrazidă și PAS. După declararea rezistenței aceste tuberculostatice au fost administrate în continuare, după toleranță, adăugîndu-li-se 3 tuberculostatice noi și anume: etionamidă, cicloserină și kanamicină sau viomicină. Această polichimioterapie nu a fost bine tolerată de toți pacienții, din motive obiective sau uneori subiective. Pacienții tratați în completare cu rifampicină și etambutol nu au fost cuprinși în această lucrare, neavînd reculul necesar urmăririi eventualelor resensibilizări.

În această lucrare ne ocupăm în primul rînd de resensibilizările față de streptomycină și hidrazidă, apariția rezistenței la PAS fiind rară în materialul nostru.

Am acceptat ca resensibilizare numai acele cazuri care s-au menținut de-a lungul a cel puțin 3—4 testări efectuate la intervalele amintite, eliminînd fluctuațiile pasagere, resensibilizările incomplete, sau diminuările simple ale nivelului de rezistență.

Constatări

Lucrînd în condițiile de mai sus am constatat cele ce urmează:

Dintre cei 238 de bolnavi urmăriți între 3 și 13 ani s-au resensibilizat conform tabelului nr. 1 un număr de 102, adică 42,8 % din lot. Au suferit o resensibilizare nesemnificativă 28, în timp ce la 108 rezistența odată apărută a persistat sau eventual a crescut.

După datele lui *Daddi* și *Corda* (23) resensibilizarea survine în 25—30 % a cazurilor ce au prezentat rezistență. Conform cercetărilor lui *E. Bernard* și

B. Kreis (7) rezistența față de tuberculostatice odată apărută persistă în 43,7% din cazuri, crește în 16 % din cazuri, și dispare complet pentru unul sau mai multe antibiotice, respectiv diminuează în intensitate în 40,3 % din cazuri.

După datele lui *Meissner* (51), *Berg* (6), *Seri* (78) și *Czanik* (79) resensibilizarea este cu atât mai frecventă cu cât antibioterapia a fost mai scurtă și mai intermitentă.

Aceste constatări par a fi confirmate și de cercetările lui *Medlar*, *Canetti*, *Saenz*, *Meissner* și *Bojabill* (citați de 7), precum și de cele ale lui *Turnbull* și *Steward* (84) efectuate pe piese de exereză, deși după tratamente scurte rezistența bacililor din spută și cea a celor din piesele de exereză nu concordă (42). Totuși resensibilizarea nu este un apanaj al bacililor trecuți prin tratamente scurte; după datele lui *Daddi* (22, 23, 24, 25) aproape 13 % dintre cronicii hipertratați cu antibiotice mor eliminând bacili chimiosensibili. O parte dintre aceștia sînt desigur cazuri de persistență a sensibilității în ciuda tratamentului îndelungat așa cum rezultă și din unele cercetări anterioare ale noastre (4).

Bolnavii cu resensibilizare au fost urmăriți conform tabelului nr. 2, pînă la deces sau pînă la vindecarea definitivă. Numărul bolnavilor urmăriți peste 10 ani este de 54 din 102, în timp ce sub 4 ani nu sînt decît 16 cazuri.

Tabelul nr. 1

Frecvența fenomenului clinic de resensibilizare între 3—13 ani

Urmăriți între 3—13 ani	238 (100 %)
Resensibilizați	102 (52,8 %)
Resensibilizări ne semnificative	28 (11,8 %)
Cu persistența rezistenței	108 (45,5 %)

Tabelul nr. 2

Durata observației

3—4 ani	16 cazuri
5—6 ani	10 cazuri
7—8 ani	14 cazuri
9—10 ani	8 cazuri
peste 10 ani	54 cazuri
Total	102 cazuri

În majoritatea cazurilor resensibilizarea a fost conform tabelului nr. 3 definitivă (82 cazuri), resensibilizări temporare, dar de durată, cu eventuala reparație tardivă a rezistenței survenind de 20 de ori.

Tabelul nr. 3

Durata perioadei de resensibilizare

Resensibilizare definitivă	82
Resensibilizare temporară	8
Resensibilizare fluctuantă	12
Total	102

Resensibilizarea față de antibiotice

în raport cu felul și multiplicitatea rezistenței

dintre monorezistenți	Streptomycină	10
	HIN	8
dintre birezistenți	Streptomycină și HIN	44
	numai Strepto	28
	numai HIN	12
	Total	102

Așa cum rezultă din tabelul nr. 4 majoritatea bolnavilor, adică 84, au fost birezistenți; în 44 de cazuri resensibilizarea s-a produs față de amândouă tuberculostaticele, în 28 de cazuri s-a produs numai pentru streptomycină și în 12 cazuri numai pentru HIN.

O minoritate de 18 bolnavi au fost monorezistenți, zece dintre ei s-au resensibilizat pentru streptomycină, iar 8 pentru hidrazidă.

Cazurile resensibilizate provin în egală măsură din rîndurile celor cu rezistență mare și rezistență mică, precum și din rîndurile celor cu rezistență totală sau parțială. Tabelul nr. 5 ne înfățișează situația resensibilizării din cadrul rezistențelor totale, catalaz-negative și a celor parțiale, catalaz-pozitive. În primele cazuri reacția catalazică s-a pozitivizat o dată cu resensibilizarea, în al doilea caz, ea a rămas ca atare.

Tabelul nr. 5

Comportarea activității catalazice la tulpinile HIN-rezistente în cursul resensibilizării

Reacția catalazică inițială	Transformări ulterioare	
	rămase ca atare	pozitivizate
Negativă 10	—	10
Pozitivă 24	24	—
Total 34	24	10

Următoarele circumstanțe au precedat apariția resensibilizării, făcînd în aparență impresia că au pricinuit-o.

Conform tabelului nr. 6 în 32 de cazuri această cauză aparentă a fost administrarea de antibiotice neutilizate pînă atunci, iar în 6 cazuri reluarea energetică a tratamentului cu streptomycină, hidrazidă și PAS la bolnavii sporadic tratați. În toate aceste cazuri punerea în evidență a resensibilizării a fost precedată de o importanță sărăcire în bacili a expectorației.

Date similare ne furnizează și cercetările lui *Jeghian* (40), *Seri* (78, 79), *Ogilvie* (66), *Cherchiai* (19), *E. Bernard* (7, 8) și *B. Kreis* (46). Unii autori menționează că, între antibioticele resensibilizante figurează etionamidă, kana-

micina, pirazinamida și cicloserina, substanțe ce sînt destul de eficiente pentru a realiza o bacteriostază, desigur parțială, dar insuficient de puternice pentru o bactericidie semnificativă (7, 8, 19, 22, 23, 24).

Pricina aparentă a resensibilizării a fost în 16 cazuri oprirea intempestivă sau prin intoleranță de foarte lungă durată a oricărui tratament, care în alte 6 cazuri a fost urmată de moartea bolnavului. În ambele situații, resensibilizarea a fost precedată de o abundență impresionantă de bacili în spută.

Incze (39) și Daddi (23) ne relatează și ei despre unele cazuri similare.

Într-un număr de 8, respectiv 6 cazuri resensibilizarea a fost precedată de recidiva unui proces tuberculos, vindecat în prealabil prin antibioterapie, sau de apariția de leziuni metastatice noi. În ambele eventualități între perioada eliminării de bacili rezistenți și cea a eliminării de bacili sensibili s-a intercalat o lungă perioadă de pauză baciliferă.

B. *Kreis (46)*, E. *Bernard (7, 8)* și alții confirmă existența unor astfel de cazuri.

În fine, în 28 de cazuri aceste cauze aparente au coexistat.

Tabelul nr. 6

Cauze aparente ale resensibilizării

Antibiotice noi	32
Șoc terapeutic omolog	6
Lipsă de tratament	16
Recidive	8
Leziuni noi	6
Ante finem	6
Sumația cauzelor	28
<hr/>	
Total	102

Tabelul nr. 7

Soarta ulterior a cazurilor resensibilizate

Vindecăți	14
Staționari	34
Decedați	54
<hr/>	
Total	102

Tabelul nr. 7 înfățișează soarta tardivă a celor 102 bolnavi resensibilizați. Au decedat 54, sînt încă în viață 34 — unii au fost tratați și chirurgical. Vindecările prin antibioterapie însumează 14 cazuri. Precum se vede, resensibilizarea nu a sporit curabilitatea cazurilor în condițiile polichimioterapiei aplicate în trecut. Faptul nu trebuie să ne mire, fiind vorba de un lot selecționat de greu curabili cronicizați. Împrejurarea confirmă părerea expusă de mai multe ori că sub aspect prognostic, nu gradul de rezistență micobacteriană aduce elementul de gravitate, ci faptul că eliminarea de bacili, chiar și sensibili, persistă în ciuda antibioterapiei.

Am încercat să găsim corelația care a favorizat cele 14 vindecări observate de noi. Tabelul nr. 8 ne înfățișează corelația vindecării cu pluralitatea și felul resensibilizării. Rezultă că, vindecările au survenit în primul rînd dintre monorezistenții resensibilizați, iar dintre birezistenți numai atunci dacă ei s-au și bisensibilizat.

Tabelul nr. 8

Corelația vindecării în raport cu multitudinea și felul resensibilizării

Felul resensibilizării		Cazuri studiate	Soarta ulterioară		
			vindecați	staționari	decedați
Dintre mono-rezistenți	Streptomycină	10	4	—	6
	H I N	8	4	2	2
Dintre birezistenți	Streptomycină și H I N	44	6	10	28
	Numai streptomycină	28	—	20	8
	Numai H I N	12	—	2	10
Total		102	14	34	54

Între cauzele aparente ale resensibilizării și frecvența vindecărilor nu există nici o corelație semnificativă, în schimb conform datelor tabelului nr. 9, vindecările nu au survenit decât atunci când resensibilizarea a rămas definitivă.

Atît *Anastasatu* (2), *Böszörményi* (15), *Meissner* (50, 51), *Berg* (6), *Daddi* (22, 23, 24, 25), *Seri* (78, 79) și *E. Bernard* (7, 8), cit și *B. Kreis* (46) confirmă observația că resensibilizarea nu modifică substanțial prognosticul antibioticoterapeutic al tuberculozei, vindecările neîntrecînd proporția de unul din 5 bolnavi.

Tabelul nr. 9

Corelația vindecării cu durabilitatea resensibilizării

Durabilitatea resensibilizării	Cazuri studiate	Soarta ulterioară		
		vindecați	staționari	decedați
Definitive	82	14	28	40
Temporare	8	—	2	6
Fluctuente	12	—	4	8
Total	102	14	34	54

Discuții

După cum s-a menționat și în partea introductivă, fenomenul de resensibilizare micobacteriană ridică numeroase probleme nerezolvate, din care unele chiar cu caracter fundamental. Nu este nici pe departe elucidat mecanismul, sau mecanismele fenomenului, cauza pentru care antibioterapia omonimă sau heteronomă rămîne practic inoperantă etc.

Unii au căutat să găsească fenomenului de resensibilizare o explicație genetic mutațională, teoretic posibilă, dar practic nedemonstrată pînă în prezent (53). După

cercetările lui *Gonzalus* micobacteriile și mai ales cele virulente, dispun de un capital ribonucleic limitat. Ca urmare, limitate sînt și posibilitățile lor de a selecta constituenți din dispozitivul proteic cu care vin în contact (35). Așa se explică poate raritatea apariției mutațiilor spontani, genetic diferiți, în populația micobacteriană nativă, contrar a ceea ce se observă în cazul celei enterobacteriene.

După ce experiențele din 1954 ale lui *Katunama* (43), care crezuse că poate induce rezistența la streptomycină cultivînd agenți sensibili pe medii ce conțineau acizi ribonucleici proveniți de la micobacterii rezistente, s-au dovedit a fi nereproductibile (11), s-a văzut că problema trebuie abordată mai pe ocolite. Față de fixitatea genetică a tulpinilor patogene, cele saprofite au o plasticitate mai mare (13, 14, 83). Renunțînd la transferul unor proprietăți complexe cum sînt: virulența, sensibilitatea, rezistența și utilizînd ca proprietăți trasoare caracteristice mai modeste cum ar fi cele metabolice, s-au putut obține unele mutații. S-au utilizat în acest scop factori mutageni obișnuți în bacteriologie: conjugarea interbacteriană și transducția între tulpini auxotrofe etc. Procesul mutațional a putut fi grăbit întrebunțînd radiația ultravioletă și X, nitrosoguanidina, cicloserina, stronțitul etc. S-a obținut astfel un mutant spontan lizogen „competent“ pentru transformări ulterioare (1, 2, 13, 73). De la aceste cercetări expuse la al XIX-lea Congres Internațional de Tuberculoză de la New York în 1969 și pînă la dovada experimentală a existenței mutației inverse de rezistență (back mutation) este încă o cale foarte lungă de străbătut. Totuși lipsa de date experimentale nu exclude încă posibilitatea teoretică a existenței fenomenului.

Mai plauzibilă este versiunea resensibilizării prin supraviețuirea selectivă a componentelor sensibili ce au făcut parte dintr-o tulpină pînă atunci mixtă (adică compusă din agenți sensibili și rezistenți). Caracterul mixt (2, 7, 8, 15, 22, 23, 24, 25, 32, 50, 51) al tulpinilor, cu rezistență față de hidrazidă și streptomycină, cîștigat prin tratament de tuberculoză clinică sau experimentală pare un lucru acceptat de toți cercetătorii (22, 32, 49, 82) chiar și atunci, cînd proporția de indivizi sensibili dintr-o tulpină rezistentă este atît de mică, încît nu poate fi detectată decît prin procedee speciale — cu H_2O_2 , cu subculturi etc. (74). Rămîne de explicat încă mecanismul acestei selecții diferențiate. Unele date ale problemei ne sînt totuși cunoscute.

Se știe bunăoară că, o dată cu apariția rezistenței, bioritmul ciclului metabolic de înmulțire al acelei părți din tulpină care a devenit rezistentă se disincronizează față de ritmul părții rămase sensibile. Acest bioritm este programat de însăși transcripția informatică a ARN-ului bacterian, fiind în același timp supus și unei largi influențări prin factori de mediu lezional. În acest fel tulpina pînă atunci statistic unitară va avea doi timpi și două viteze de generație (59, 69). La început partea rezistentă se înmulțește mai încet decît cea sensibilă. O dată cu prelungirea terapiei lucrurile se inversează. Iată o primă cauză ce poate modifica raportul numeric dintre agenții sensibili și cei rezistenți.

O a două cauză trebuie căutată în constituenții biochimici ai leziunii tuberculoase (46). Din cercetările lui *S. Oka* rezultă că presiunea parțială a oxigenului măsurată polarografic este foarte joasă în leziune. Conținutul în acizi grași, acid lactic, capric și componentii ciclului Krebs, detectabili cromatografic, este crescut. Prin același procedeu se poate constata un conținut sporit în amine (spermine, spermidine etc.). Autoanalizorul selectiv găsește de asemenea numeroși aminoacizi liberi. De asemenea, leziunea conține numeroase enzime de origină celulară și bacteriană, precum și corpuri bacteriene și celulare degradante (67). Toți acești componenți influențează în sens pozitiv sau negativ ritmul ciclului genetic al micobacteriilor și încă în mod diferit, după cum este vorba de bacili sensibili sau rezistenți, de bacili aflați în faza de lag, în faza de înmulțire logaritmică sau aritmetică, în faza de declin sau în faza quiescentă (37, 46).

În special Ph-ul lezional (37), hipoxia și hipercapnea lezională (37) ar influența în diferite sensuri compoziția în bacili sensibili și rezistenți a tulpinilor persistente, precum și însăși abundența populației, căci bacilii au față de lipsa de O_2 o suscep-

tibilitate diferită în raport cu faza de creștere în care se află, în raport cu apartenența (care intervine prin viteza lor naturală de multiplicare, cei mai sensibili fiind saprofitii, iar cei mai indiferenți virulenții sensibili) și în fine, în raport cu păstrarea sau pierderea sensibilității față de tuberculostatice. Pe bună dreptate B. Kreis (46) afirmă că dacă bacilii creează leziunea, aceasta la rindul ei determină soarta bacililor.

Dar și efectul antibioticelor stă sub dependența fazei metabolice în care se află bacilii, fiind egal cu zero în starea de quiescență bacteriană și maxim în cursul fazei de înmulțire logaritmică. Efectul antibioticelor mai depinde apoi și de prezența unor inhibitori biochimici aflați în leziune (16, 17, 20, 21, 26, 29, 30, 31, 34, 36, 38, 41, 45, 47, 48, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 70, 71, 72, 76, 86).

Din ansamblul acestor fapte ne putem da seama de complexitatea interrelațiilor ce au loc la nivelul triplului contact dintre bacili, antibiotic și leziune. Cadrul acestei interrelații ne permite să bănuim mecanismele de selectare diferențiată a bacililor sensibili și a celor rezistenți, deși înlănțuirea fenomenului ne scapă încă. Ne lipsesc în special datele privind resensibilizarea bacililor streptomycinorezistenți, mult mai puțin perisabili, decît cei hidrazidorezistenți.

Nu putem încheia acest paragraf de discuții, fără a nu pomeni de acea interpretare a resensibilizării care se cheamă eroare de așantionaj (5). Conform părerii lui Galvez (33) măsurătorile de rezistență sînt doar un sondaj, supus la ceea ce autorii englez numesc „sampling error“, potrivit căreia nu există nici o garanție ca proporția de bacilii viabili, neviabili, sensibili și rezistenți, din tuburile de referință, să fie identică cu cele din tubul de testare. Nici chiar tehnica lui Canetti nu oferă nici o garanție în această privință, deoarece concentrația de bacili pe suprafața de mediu nu este proporțională cu diluția de inocul. La aceasta contribuie diferențele de tehnică de la o serie la alta, rezultînd din mărimea inoculului, felul mediului, impuritățile reziduale în ioni de mangan, cupru, fier, cobalt, prezența întimplătoare de inhibitori și stimulatori ai bacteriilor, respectiv ai antibioticelor etc.

Bartmann (18) atrage atenția asupra importanței tensiunii parțiale a oxigenului sub dopul eprubetic de testare. Acest fenomen descris de Krebs poate merge pînă la dispariția aparentă a rezistențelor la streptomycină, mai ales pe medile fără gălbenuș de ou. Este suficient ca dopul să fie mai puțin parafinat pentru ca rezultatele măsurătorilor de rezistență să nu mai fie comparabile (18).

Aceste observații au o incontestabilă valoare faptică și ne pot servi drept explicație pentru dese fluctuații observate în comportamentul nivelului de rezistență al unor eliminatori de bacili. Credem însă că, nu mai poate fi vorba de o eroare de laborator atunci cînd resensibilizarea persistă și după determinări repetate la mare interval.

Rămîne foarte greu de interpretat inoperanța tratamentului omonim și în general al tratamentului antibacterian în cazurile de resensibilizare. Explicația dată de Armstrong (18), că tulpina resensibilizată are nivelul dozei minime active totuși diferit de cel al tulpinei sălbatice nu ne poate furniza o motivare liniștitoare, pentru că nivelul sanguin al antibioticelor este cu mult mai mare decît cel al dozei minime active.

Trebuie adăugat și acest fenomen la seria de constatări paradoxale ale antibioticoterapiei.

Concluzii

Supravegherea bacteriologică de lungă durată a eliminătorilor cronici de bacili rezistenți dovedește existența obiectivă a fenomenului de resensibilizare, în ciuda erorilor de laborator, ce pot surveni în cursul determinărilor proporției și a gradului de rezistență. De-a lungul unei urmăriri, în medie de 10 ani, fenomenul apare la jumătate dintre bolnavi. El pare să fie cauzat de o selectare diferențiată a componentelor sensibili și rezistenți ai tulpinii. Are loc fie în condițiile sărăcirii populației bacteriene prin antibioticoterapie de

reluare, fie în condițiile îmbogățirii prin pauză terapeutică, fie prin apariția de leziuni noi în contul unor bacili redeșteptați, de sensibilitate diferită.

Resensibilizarea nu schimbă prognosticul polichimioterapiei, decît dacă aceasta este totală și definitivă.

Mecanismul intim al selectării nu este încă bine cunoscut și la ora actuală el nu poate fi încă dirijat.

Sosit la redacție: 30 aprilie 1971.

Bibliografie

1. ADAMS J. N.: Bull. de l'Union Intern. c. la Tbc (1970) 43, 6, 205; 2. ANAS-TASATU C.: Chimioterapia și chimioprofilaxia tuberculozei, Ed. Med., București, 1964, 105; 3. AGINSCHI: cit. de M. NASTA: Cercetări de fiziologie, VI, 393; 4. BARBU Z., ALEXA M., PALLAI L.: Fiziologia (1966), 4, 325; 5. BERCEA C., BOGDĂNESCU VIORICA, SANDA MARIAN: Comunicare U.S.S.M., București, 1957 ianuarie; 6. BERG G., MEISSNER G.: Vorschritte auf dem Gebiete der Tuberkulose (1952), 7, 100; 7. BERNARD E., KREIS B., VOIVODICH L., PRETET S.: Rev. Tub. Pneum. (1959), 17, 1125; 8. BERNARD E., KREIS B., LE JOUBIEUX E.: Rev. Tub. Pneum. (1957), 429; 9. BIGNAL G. R.: Bull. de l'Union Intern. c. Tub. (1964), 34, 175; 10. BIGNALL G. R.: Bull. de l'Union Intern. c. Tub. (1964), 34, 162; 11. BLOCH H., WALTER A., YAMAMURA J.: Ann. Rev. Resp. Dis. (1959), 80, 911; 12. BÖNICKE R.: Naturwissensch. (1964), 41, 328; 13. BÖNICKE R., SAITO H.: Bull. de l'Union Intern. c. Tub. (1970), 42, 6, 217; 14. BÖNICKE J., BÖNICKE R.: Bull. de l'Union Intern. c. Tub. (1970), 43, 6, 229; 15. BÖSZÖRMÉNYI M., SCHWEIGER O.: A felnőttkori tüdőgümőkör gyógyszeres kezelése, Medicina, Budapest, 1963, 49; 16. BULA A., PĂUNESCU E., BOGDĂNESCU VIORICA și colab.: Probl. de Tub. (1965), 6, 76; 17. BULA A., PĂUNESCU E.: Probl. de Tuberc. (1964), 5, 33; 18. CANETTI G., ARMSTRONG A. R., BARTMANN K., STRANGOLO A., HOBBY G. H., LUCHESE M., STEWART M., SULZ L., TSUKAMURA M., SCHMIEDEL A.: Bull. Intern. c. Tub. (1966), 37, 187; 19. CHERCHIAI E.: I. Ital. Tub. (1962), 2, 75; 20. COON M.: J. Biol. Chem. (1949), 1159; 21. GRIMM P. D., MARTOS F. V.: Am. Rev. Tub. (1944), 49, 94; 22. DADDI G., LUCHEZI M.: Bull. de l'Union Intern. c. Tub. (1956), 3—4, 268; 23. DADDI G., CORDA M.: Rev. Tub. Pneum. (1959), 12, 1181; 24. DADDI G.: Bull. Congr. Nat. Tissiol. (1949): 25. DADDI G., LUCHESSI M.: Scien. Med. Ital. (1954), 3, 62; 26. DAVY A. A., GIBBS W. M.: J. Inf. Diseases (1930), 46, 26; 27. DUBOS R. J., DAVIS B. D. și colab.: Am. Rev. Tub. (1946), 54, 204; 28. DUBOS R. J.: cit. de OKA S.: Bull. de l'Union Intern. c. Tub. (1970), 43, 366; 29. DUBOS R. J.: Biochemical Determinans of Microbial Diseases, University Press, Cambridge, 1954; 30. DUBOS R. J.: Exp. Med. (1950), 92, 319; 31. FREERKSEN E., SCHELLENBERG H.: Jahresbericht, Borstell, 1954, 94; 32. FREERKSEN E., MEISSNER G.: Bull. de l'Union Intern. c. Tub. (1956), 3—4, 268; 33. GALVEZ: Bull. de l'Union Intern. c. Tub. (1966), 37, 221; 34. GOLDMANN D. S.: J. Bact. (1957), 73, 609; 35. GONSALUS I. G.: Bull. de l'Union Intern. c. Tbc. (1970), 43, 6, 201; 36. HINSHELWOOD C. N.: The Chemical Kinetics of Bacterial Cells, Oxford, 1947; 37. HIRSCH I. G., DUBOS R. J.: Exp. de Med. (1954), 99, 65; 38. HOLMGREEN N. B.: Am. Rev. Tub. (1952), 66, 416, cit. de M. NASTA in Probleme de Tuberculoză (1960), 1, 75; 39. INCZE S. G.: Diseases of the Chest. (1954), 26, 127; 40. JEGHIAN D., VANDERLINDE G.: Am. Rev. Tub. (1950), 61, 483; 41. Journal of Cell. Comp. Physiol.: Symposium of the Micromolecular Aspects of the Cell Cycle 1953/64; 42. KAHN M. C., ODA U., MIDDLEBROOK G.: Am. Rev. Tub. (1954), 70, 641; 43. KATUNAMA T.: Tuberculosis (Tokyo), (1954), 20, 19; 44. N. KÖLBEL: Naturvorsch. (1955), 106, 435; 45. KREBS H. A.: Chemical Pathways of Metabolism. Vol. I. Academic Press New York, 1954; 46. KREIS B.: Résistance et survivance du bac. tbc., Paris, 1966; 47. LONG E. R.: Am. Rev. Tub. (1919), 3, 86; 48. LONG E. R.: Am. Rev. Tub. (1922), 5, 857, 49. MANTEN A.: Bull. de l'Union Intern. c. Tub. (1956), 3—4, 305; 50. MEISSNER G.: Jahresbericht, Borstell, (1961), 5, 481; 51. MEISSNER

G., BERG G.: Beitr. Klin. Tbc. (1953), 109, 303; 52. MENKIN: Dinamic of Inflammation, New York, 1940; 53. MIDDLEBROOK G.: Bull. de l'Union Intern. c. Tub. (1956), 3—4, 185; 54. MITCHISON D. A., SELKON I. B.: Am. Rev. Tub. (1956), 74, 109; 55. MITCHISON D. A., BARNETT M.: Am. Rev. Tub. (1956), 74, 917; 56. MITCHISON D. A.: Bull. de l'Union Intern. c. Tub. (1964), 35, 287; 57. MUKHERJEE S. L. și colab.: Am. Rev. Resp. Dis. (1961), 83, 117; 58. MYRVIK A., WEISER R.: Am. Rev. Tub. (1954), 64, 669; 59. NASTA M., BRILL A.: Chimioterapia în tratamentul tuberculozei, Ed. de Stat, București, 1955; 60. NASTA M., ALGEORGE G., BOGDĂNESCU VIORICA, GEORGESCU P., NEGULESCU V., PĂUNESCU E.: Cercetări de fiziologie (1957), 6, 393; 61. NASTA M., BRILL A.: Probleme de tuberculoză (1960), 1, 75; 62. NASTA M.: Bull. de l'Union Intern. c. Tub. (1956), 3—4, 314; 63. NASTA M., GEORGESCU P., PĂUNESCU E.: Cercetări de fiziologie (1965), 5, 215; 64. NASTA M., ALGEORGE G., NICULESCU P.: Probleme de tuberculoză (1960), 2, 87; 65. NASTA M.: Cercetări de fiziologie (1957), 6, 404; 66. OGILVIE X. M.: Brit. Med. J. (1954), 829, 4892; 67. OKA S.: Bull. de l'Union Intern. c. Tub. (1970), 45, 366; 68. PĂUNESCU E.: Probleme de Tub. (1960), 2, 137; 69. PĂUNESCU E., ALGEORGE G., ESKENAZY AL., CIOLOC ANCA, PISICĂ GH.: Probleme de tuberculoză (1963), 4, 141; 70. PETZER L., WIDELock D.: Am. Rev. Tub. (1954), 69, 1022; 71. PUKITE A., DARZINS E.: Bull. de l'Union Intern. c. Tub. (1961), 37, 67; 72. REDMOND W. B.: Conf. Chemott. Vet. Adm. (1960), 200; 73. REDMOND W. B.: Bull. de l'Union Intern. c. Tub. (1970), 43, 6, 214; 74. RIST N., KREIS B.: Bull. de l'Union Intern. c. Tub. (1956), 3—4, 214; 75. RONDONI: Ist. Path. Univ. Napoli (1924), 78, 509; 76. SCHELLENBERG H.: Jahresbericht, Borstell, 1954, 319; 77. SEGALL V., BLOCH H.: J. Bact. (1956), 72, 132; 78. SERI I.: Beitr. Klin. Tbc. (1958), 93, 119; (1959), 109, 303; (1959), 12, 76; Pneum. (Paris), (1969), 4, 236; 79. SERI I., CZANIK P.: Gümöbaktérium gyógyszerrezisztenciája, Medicina, Budapest, 1961, 17; Tuberk. Arzt. (1958), 13, 90; 80. SNOW C. A.: Biochimic. J. (1961), 81, 49; 81. TADAO TODA: Bull. de l'Union Intern. c. Tub. (1956), 3—4, 285; 82. TANNER E.: Bull. de l'Union Intern. c. Tub. (1956), 3—4, 334; 83. TÁRNOK I., BÖNICKE R.: Bull. de l'Union Intern. c. Tub. (1970), 43, 6, 210; 84. TURNBULL F. W., STEWART S. M.: Am. Rev. Tub. (1956), 73, 406; 85. WELS H. G., LONG E. R.: The Chemistry of Tuberculosis, (Baltimore), (1952); 86. YOUNG A. S., YOUNG C. P.: J. Bact. (1954), 67, 734.