

# РОЗДУМИ ПРО ЗАЛЕЖНІСТЬ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ВІД АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

**В.М.Мельник, Л.В.Турченко**

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського Національної академії медичних наук України»

**Резюме.** Автори спостерігали чотирьох хворих на туберкульоз легень із залежністю мікобактерій туберкульозу від antimікобактеріальних препаратів, описали механізми резистентності мікобактерій туберкульозу, проаналізували залежність мікобактерій туберкульозу і неспецифічної мікрофлори від протимікробних препаратів, охарактеризували клінічні прояви, діагностику, диференційну діагностику, лікування і профілактику медикаментозно-залежного туберкульозу, а також навели розроблену ними дефініцію, класифікацію і модельні варіанти розвитку залежності мікобактерій туберкульозу від antimікобактеріальних препаратів.

**Ключові слова:** туберкульоз, мікобактерії туберкульозу, залежність мікобактерій від antimікобактеріальних препаратів.

## РАЗМЫШЛЕНИЯ О ЗАВИСИМОСТИ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЕЗА ОТ АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**В.М.Мельник, Л.В.Турченко**

**Резюме.** Авторы наблюдали четырех больных туберкулезом легких с зависимостью микобактерий туберкулеза от антимикобактериальных препаратов, описали механизмы резистентности микобактерий туберкулеза, проанализировали зависимость микобактерий туберкулеза и неспецифической микрофлоры от противомикробных препаратов, охарактеризовали клинические проявления, диагностику, дифференциальную диагностику, лечение и профилактику лекарственно-зависимого туберкулеза, а также привели разработанную ими дефиницию, классификацию и модельные варианты развития зависимости микобактерий туберкулеза от антимикобактериальных препаратов.

**Ключевые слова:** туберкулез, микобактерии туберкулеза, зависимость микобактерий от антимикобактериальных препаратов.

## REFLECTIONS ON THE DEPENDENCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS FROM ANTIMYCOBACTERIAL DRUGS

**V.M.Melnyk, L.V.Turchenko**

**Summary.** Authors observed four patients with pulmonary tuberculosis with the dependence of *Mycobacterium tuberculosis* from antimycobacterial drugs, described the mechanisms of *Mycobacterium tuberculosis* resistance, analyzed the dependence of *Mycobacterium tuberculosis* and nonspecific microflora from antimicrobial drugs, characterized the clinical manifestations, the diagnosis, the differential diagnosis, the treatment and prevention of drug-dependent tuberculosis, as well as showed the definition developed by them, the classification and model variants of the *Mycobacterium tuberculosis* dependence development from the antimycobacterial drugs.

**Keywords:** *tuberculosis*, *Mycobacterium tuberculosis*, dependence of *Mycobacterium tuberculosis* from antimycobacterial drugs.

Адреса для листування:

Мельник Василь Михайлович

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

10, вул. М. Амосова, Київ, 03680, Україна

E-mail: melnyk@ifp.kiev.ua

## ВСТУП

Неухильний ріст хіміорезистентного туберкульозу продовжує залишатися гострою й актуальною медико-соціальною проблемою не тільки в Україні, але й в усьому світі. На тлі зростаючої хіміорезистентності збудників туберкульозу знову проявляється давно забута проблема залежності мікобактерій туберкульозу від antimікобактеріальних препаратів [1 – 3]. Проблема залежності збудників захворювань є актуальною не тільки щодо мікобактерій туберкульозу, а й щодо неспецифичної мікрофлори [4 – 6].

При неправильному застосуванні будь-яких антибактеріальних препаратів, в тому числі antimікобактеріальних, може розвинутися не тільки стійкість збудників до них, але й медикаментозна залежність від них. З цього приводу професор П. Н. Кашкин [7] писав: «Як вища форма адаптивної мінливості отримані залежні від антибіотиків варіанти, для яких

наявність відповідного антибіотика в середовищі є необхідною життєвою умовою». Так, М. Barber [8] описала штам стафілокока, залежний від метициліну, М. Barber, P. M. Waterworth [9] виявили залежність цього збудника від пеніциліну. С. R. Schiott, S. Stenderup [10] виділили 8 штамів бактерій, залежних від хлортетрацикліну й окситетрацикліну. Як зазначає Э.Г.-А. Донецкая [11] при дослідженні 363 дітей і 887 дорослих, що страждали на різні інфекційні захворювання, Н. С. Мотавкина із співавт. у 1966 році в 27,3 % випадків виявили антибіотикозалежні штами мікробів. Р. А. Tambyah із співавт. [4], N. Farrag із співавт. [12], виявили залежність ентерококів від ванкоміцину. Е. Я. Мороз [13] описав залежність грибків роду *Candida* від антибіотиків у дітей.

Ю. Ф. Домбровская [5] і А. Л. Либов [6] довели, що під впливом антибіотикотерапії змінюються склад і характер мікрофлори в організмі людини. Частина

збудників зникає, деякі набувають стійкості, а інші стають залежними від антибіотика, тобто з'являються штами бактерій, ріст яких стимулюється тим або іншим антибіотиком, що застосовується, причому в деяких випадках мікроби можуть рости тільки в присутності цього залежного для них препарату.

Метою цієї статті є привернути увагу до залежності мікобактерій туберкульозу від антимікобактеріальних препаратів.

Механізми резистентності мікобактерій туберкульозу. Рівень стійкості штаму в цілому виражається тією максимальною концентрацією антимікобактеріального препарату, при якій ще спостерігається розмноження мікобактерій. Резистентні (стійкі) мікроорганізми здатні розмножуватися при такому вмісті антимікобактеріального препарату й у такому живильному середовищі, при яких чутливі особини назнають бактеріостатичного або бактерицидного впливу. Для різних антимікобактеріальних препаратів установлена певна критична концентрація. Вона має клінічне значення, тому що відзеркалює вплив препарату на мікобактерії туберкульозу в умовах макроорганізму [14 – 17].

У 1998 році завершена розшифровка геному стандартного лабораторного штаму *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Геном кільцевої хромосоми цього штаму має 4411529 пар нуклеотидів у ланцюзі нуклеїнової кислоти і 4000 генів, з яких 60 кодують функціональні компоненти РНК. Гуанін і цитозин становлять 65,6 % геному. *M. tuberculosis* має безліч вставок, які повторюються у всьому геномі. Нині встановлені функції близько 70,0 % генів, решту 30,0 % генів мікобактерії не мають аналогів в інших бактеріях [18, 19]. Ген – це певна ділянка ДНК клітини, яка кодує білок або РНК, це одиниця спадковості, що служить основою мінливості організмів і дає матеріал для природного відбору. Вважають, що геном мікобактерії туберкульозу майже на 80,0 % має подібність з геномом людини, який розшифрований попередньо у 2000 році й більшою мірою у 2003 році [20].

З'ясувалося, що мікобактеріальна клітина синтезує всі необхідні для свого обміну компоненти – незамінні амінокислоти, вітаміни, ферменти й кофактори [17]. У її геномі є гени різних ферментів: ліпідного обміну, гліколізу, циклу трикарбонових кислот та інші. Порівняно з іншими видами бактерій у *M. tuberculosis* є підвищена активність ферментів ліпогенезу. Збудник туберкульозу має достатнє число генів, які здатні синтезувати білкові продукти, що дозволяють мікробу проникати всередину клітин хазяїна й існувати внутрішньоклітинно. Мікобактерія має два гени, які кодують гемоглобіноподібні білки і виконують функцію антиокисних протекторів або пасток надлишку клітинного кисню. Це сприяє швидкій адаптації туберкульозних бактерій до різких змін навколоишнього середовища [18].

Є велика кількість мутацій генів, частина з яких переводить обмінні процеси мікобактерії туберкульозу на дублюючий, так би мовити, запасний шлях. Ці молекулярно-біологічні особливості лежать в основі медикаментозної стійкості [17, 21 – 23]. Загалом

гени резистентності різних бактерій за походженням бувають хромосомні й плазмідні. З огляду на внутрішньоклітинну локалізацію *M. tuberculosis* і особливості її оболонки у резистентних штамах мікобактерії домінують мутаційні зміни хромосомних генів. Доведено, що мікобактерії туберкульозу можуть придбавати чужорідні гени, наприклад, ентеробактерій, актиноміцетів чи інших збудників, й тоді невідомо яких властивостей може набути збудник туберкульозу [17, 24].

Отже, резистентність мікобактерій туберкульозу розвивається внаслідок однієї або декількох спонтанних мутацій у незалежних генах збудника. Різні генні мутації запускають різні молекулярні механізми стійкості мікобактерій туберкульозу [25 – 27], зокрема такі як:

- інактивація антимікобактеріального препарату (ферментна інактивація), наприклад, лактамазами;
- модифікація мішені дії (зміна просторової конфігурації білка внаслідок мутації відповідної ділянки генома);
- гіперпродукція мішені, що приводить до зміни співвідношення «агент–мішень» і вивільненню з мікобактеріальної клітини частини білків життєзабезпечення бактерії;
- активне виведення антимікобактеріального препарату з мікробної клітини (ефлюкс) внаслідок включення так званих стресорних механізмів захисту бактерії;
- зміна параметрів проникності зовнішніх структур мікробної клітини, що блокують здатність антимікобактеріального препарату проникати усередину клітини;
- включення «метаболічного шунта», тобто обхідного шляху обміну речовин у бактеріальній клітині;
- появи змінених форм мікобактерій (протопласти, L-форми) під впливом препарату, що переводить клітини в дормантний стан, а інтенсивність обміну такої клітини знижується й бактерія стає несприйнятливою до дії антимікобактеріального препарату.

Для одних антимікобактеріальних препаратів ці механізми одні, а для інших – інші й можливі їх комбінації. Запуску зазначених механізмів резистентності мікобактерій туберкульозу сприяють найрізноманітніші порушення технології лікування як хворим так і медперсоналом. Так відомо, що малі дози антимікобактеріальних препаратів, недотримання принципу комбінованого застосування етіотропних засобів, перерви в лікуванні й т. д. сприяють виникненню медикаментозної стійкості мікобактерій туберкульозу [27, 28].

## ВЧЕННЯ ПРО МЕДИКАМЕНТОЗНУ ЗАЛЕЖНІСТЬ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Медикаментозна залежність мікобактерій туберкульозу спостерігається як у клініці так і в експерименті. Так, R. J. Schnitzer, E. Grunberg [29] повідомили, що T. Lenert, G. Hobby у 1949 році виділили 13 стрептоміцинозалежних штамів з тканин мишій, заражених мікобактеріями туберкульозу, а R. J. Vanderlinde, D. Yegian [30] в експерименті, багато раз пересіваючи, одержали стрептоміцинозалежні

штами мікобактерій туберкульозу, які виявилися авірулентними для морських свинок. До речі, таким способом багаторазових пересівань мікобактерій туберкульозу бичачого типу була створена протитуберкульозна вакцина БЦЖ.

Феномен медикаментозної залежності мікобактерій туберкульозу та інших мікроорганізмів був виявлений ще на зорі ери антибіотиків і був підтверджений експериментально й у клінічних умовах. Залежність мікобактерій туберкульозу від антимікобактеріальних препаратів у хворих на туберкульоз вперше у колишньому СРСР описав наш співвітчизник Е. Л. Мельников і віддзеркалив це у своїй докторській дисертації [31]. Дослідження на цю тему проводили Ф. А. Михайлов, А. З. Смолянська [32] і деякі інші автори.

С. М. Княжецкий із співавт. [33] описують, що Г. И. Вавилин у 1966 році виділив стрептоміцино-залежний штам мікобактерій туберкульозу з легень двох кроликів, заражених цим збудником, що лікувалися стрептоміцином. Е. А. Doane, Е. Bogen [34] із 5400 культур мікобактерій, виділених від хворих на туберкульоз, діагностували 688 (12,7 %) стійких до стрептоміцину 4 (0,58 %) залежних від нього. Випадки виявлення стрептоміцинозалежних мікобактерій туберкульозу у хворих на туберкульоз описали G. A. Spendlove із співавт. [35] і деякі інші автори, але це були поодинокі спостереження, імовірно, через те, що їх, зазвичай, не шукали.

Залежність від препаратів ГІНК описали F. Mydlil, L. Mezensky [36], Y. Zhang із співавт. [37]. Рифампіцин-залежні мікобактерії туберкульозу і рифампіцин-залежний мультирезистентний туберкульоз описали E. R. Dabbs [38], M. Nakamura із співавт. [1], M. Zhong із співавт. [2, 3]. В літературі ми не знайшли згадок щодо можливості розвитку медикаментознозалежних варіантів мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів другого ряду. Гадаємо тому, що просто не проводилися відповідні клініко-мікробіологічні дослідження. Адже, щоб поставити певний діагноз, треба про нього пам'ятати.

Значний прорив у вивченні залежності мікобактерій туберкульозу від антимікобактеріальних препаратів зробили Е. Л. Мельников [31, 39], Ф. А. Михайлов, А. З. Смолянська [32]. Упродовж п'ятнадцяти років Е. Л. Мельников [39] спостерігав 26 хворих з медикаментозною залежністю, зокрема до стрептоміцину – 76,8 %, до ГІНК – 3,9 %, до ГІНК і стрептоміцину – 3,9 %, до циклосерину – 15,4 %. При обстеженні 871 хворого на важкі, розповсюджені, декомпенсовані форми туберкульозу, які протягом багатьох років лікувалися антимікобактеріальними препаратами неефективно, медикаментозна залежність мікобактерій туберкульозу діагностована у 14 (1,6 %) пацієнтів, причому у однієї хворої (3,4 %) була первинна залежність. У більшості хворих (84,6 %) з медикаментозною залежністю був фіброзно-кавернозний туберкульоз, у решти – гематогенно-дисемінований, інфільтративний, кавернозний. У більшості хворих (65,4 %) тривалість туберкульозу перевищувала 3 роки і у 34,6 % сягала більше 10 ро-

ків, хоча у 15,4 % осіб захворювання тривало менше року. Притаманно, що 84,6 % хворих практично довготривало хаотично лікувалися, то в стаціонарі, то у санаторії, то амбулаторно.

## ДІАГНОСТИКА І ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА

Синдром медикаментозної залежності при туберкульозі, як його називає Е. Л. Мельников [31, 39], диференціюють зі звичайними реакціями резистентності мікобактерій до антимікобактеріальних препаратів і спалахами (загостреннями) туберкульозного процесу.

Мікробіологи ще не навчилися виявляти медикаментозну залежність при культивуванні штамів мікобактерій туберкульозу лабораторним методом, хоча це реально. Принцип такий, що при додаванні відповідного антимікобактеріального препарату до живильного середовища, на якому вирощують збудника, відмічається швидкий, інтенсивний ріст культур мікобактерій туберкульозу, але збір матеріалу для цього дослідження треба проводити на тлі лікування препаратом [32]. У майбутньому, можливо, будуть знайдені ВАСТЕС-чи ПЛР-ознаки медикаментозної залежності мікобактерій. Нині медикаментозно-залежний туберкульоз можна виявити ще при так званій «*ex juvantibus diagnostic*» (діагностувати пробно / за ефектом лікування), тобто відмінити препарат, до якого підозрюється залежність і клініко-рентгенологічна симптоматика у хворого зменшується, відмічатиметься прогрес у лікуванні а після поновлення лікування цим препаратом, навпаки, погіршиться і стан хворого, збільшиться інтоксикація, наочно буде клініка спалаху, загострення.

При побічних реакціях, пов'язаних з непереносністю антимікобактеріальних препаратів, на відміну від синдрому медикаментозної залежності, прогресування туберкульозного процесу спостерігається надзвичайно рідко. При непереносності антимікобактеріальних препаратів культивування штамів мікобактерій туберкульозу, виділених від хворих, не виявляє феномену медикаментозної залежності [32].

При загостреннях, спалахах туберкульозу, які можуть іноді спостерігатися на тлі антимікобактеріальної терапії, можуть бути відсутні мікробіологічні дані, характерні для синдрому медикаментозної залежності. Важливим для диференціальної діагностики є та обставина, що при скасуванні антимікобактеріального препарату у хворих з медикаментозною залежністю відзначається поліпшення, чого не спостерігається при загостреннях туберкульозного процесу [32].

При проведенні антимікобактеріальної терапії багатьма препаратами інколи важко довідатися від якого з них є залежність. Ми гадаємо, що у таких випадках варто провести тест на чутливість мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів до всіх препаратів, які призначенні хворому, щоб лабораторно діагностувати залежність. Якщо ж мікробіологи не можуть діагностувати залежність, яку запідозрено, то варто це зробити клінічно: відмінити

по-одному препарату на 2–3 тижні і спостерігати за клініко-рентгенологічною динамікою, щоб виявити потрібний залежний-препарат.

**Клініка** медикаментозно-залежного туберкульозу або синдрому медикаментозної залежності при туберкульозі різноманітна. Тривалий час у хворого спостерігається бактеріовиділення. Перед виникненням медикаментозної залежності стійкість мікобактерій туберкульозу є високою і дуже високою, концентрація препарата, що пригнічує ріст мікобактерій туберкульозу все збільшується і збільшується до токсичних доз в навіть у 3 – 4 рази може перевищувати мінімальну інгібуючу концентрацію [32]. Високий ступінь медикаментозної стійкості й медикаментозна залежність мікобактерій туберкульозу, як правило, поєднуються з вираженим клінічним погіршенням [32, 35, 40 – 42].

Для медикаментозно-залежного туберкульозу характерне погіршення стану здоров'я хворого на тлі антимікобактеріального лікування. Більше ніж у половини хворих появі медикаментозної залежності передувала погана переносність антимікобактеріальної терапії [31, 39].

Якщо продовжувати лікування препаратом, від якого були залежні мікобактерії туберкульозу, то, як правило, посилюється загальна слабість, підвищується температура, з'являється або посилюється пігливість, в тому числі нічна пігливість. Часто-густо з'являється або посилюється кашель і збільшується кількість мокротиння [32]. Рентгенологічна динаміка погіршується: збільшується перифокальна інфільтрація навколо каверн, появляються свіжі вогнища гематогенної й бронхогенної дисемінації, й навіть з'являються нові вогнища деструкції [43].

Якщо вчасно відмінити антимікобактеріальні препарати, до яких розвилася залежність, то стан хворого швидко поліпшується й значною мірою зменшуються або навіть повністю ліквідовуються симптоми інтоксикації.

**Лікування** при медикаментозно-залежному туберкульозі повинно бути якомога раніше відкориговане [32]. Продовження лікування тим антимікобактеріальним препаратом, від якого є залежність збудника туберкульозу, протипоказано, тому що можливе загострення й прогресування туберкульозного процесу [31, 39].

Отже, клінічна ефективність антимікобактеріальних препаратів визначається багатьма факторами, серед яких головними є:

- масивність самої мікобактеріальної популяції;
- чутливість або резистентність мікобактерій, що перебувають у ній, до препаратів, що застосовуються;
- здатність окремих особин до швидкого розмноження;
- рівень створюваної бактеріостатичної концентрації;
- ступінь проникнення препаратів у ділянки специфічного ураження й активності туберкульозного процесу;
- здатності препаратів діяти на поза- і внутрішньоклітинні (фагоцитовані) мікобактерії;
- переносність хворими ліків [44 – 46]. Й до цих критеріїв, на наш погляд, варто додати: наявність

або відсутність мікобактеріальної залежності від антимікобактеріальних препаратів.

**Профілактика** медикаментозно-залежного туберкульозу не розроблена. Ймовірно, вона така, як і профілактика хіміорезистентного туберкульозу [47 – 49]: своєчасне виявлення хворих на туберкульоз і дотримання сучасних принципів антимікобактеріальної терапії, запобігання переривів у лікуванні. Для подолання резистентності й залежності необхідно комбінувати антимікобактеріальні препарати з різним механізмом дії.

## ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізувавши викладене, ми сформулювали таку дефініцію: «Залежність (лат. – «dependentia» англ. – «dependence») мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів – це пряме або непряме використання того чи іншого антимікобактеріального препарату мікобактеріями туберкульозу для своєї життедіяльності й розмноження, це неадекватно висока сприятливість популяції мікобактерій туберкульозу до певного антимікобактеріального препарату, оскільки мікобактеріальна клітина надзвичайно потребує цього препарату для нормальної, скоріше, звичайнії життедіяльності. Медикаментозна мікобактеріальна залежність – це найвищий ступінь резистентності, це своєрідний злоякісний варіант стійкості, коли кількісне нарощання ступеня стійкості приводить до якісних біологічних змін обмінних процесів мікроорганізму й етіотропний препарат стає фактором, що стимулює основні життєві функції мікобактерій туберкульозу».

**Класифікація.** Хоч недостатньо вивчена медикаментозна залежність, проте відомо, що вона може бути первинна і вторинна, до одного (монозалежність) або декількох препаратів (полізалежність) і навіть мультизалежність (до ізоніазиду + рифампіцину). Не виключено, що у недалекому майбутньому може бути описана й розширенна і навіть тотальна медикаментозна мікобактеріальна залежність, якщо на цю тему проводитимуться наукові дослідження.

Один з авторів цієї статті спостерігав чотирох хворих на туберкульоз легень з медикаментозною залежністю від стрептоміцину – 2, ізоніазиду і протіонаміду – по одному, причому первинна залежність від стрептоміцину була у 1 пацієнта. У зазначених хворих була яскраво виражена клініка туберкульозу з гострим перебігом: кашель з виділенням мокротиння, температура, в'ялість, слабкість, нічні поти, а у 1 хворого – кровохаркання. Рентгенологічно довкола деструктивних вогнищ відмічалися свіжі вогнища засіву, деякі зливні й з розпадом.

В динаміці від діагностування туберкульозу до розвитку медикаментозної залежності мікобактерій туберкульозу нам видаються такі можливі модельні варіанти:

1. Виявлені хворі на туберкульоз (ТБ) з чутливими мікобактеріями туберкульозу (МБТ) лікування розвиток резистентних МБТ лікування формування залежних МБТ від антимікобактеріальних препаратів (АМБП) продовження лікування;

2. Виявлені хворі на ТБ з резистентними МБТ лікування формування залежних МБТ від АМБП продовження лікування;

3. Виявлені хворі на ТБ із залежними МБТ від АМБП лікування.

Окрім того, до відомої нині біотрансформації класичних кохівських штамів мікобактерій туберкульозу [50] в умовах інтенсивної, тривалої й багато раз коригованої поліантимікобактеріальної терапії, що проявляється чотирма варіантами мінливості мікобактеріальних клітин (розвитком резистентності мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів; видозміною класичних штамів в L-форми мікобактерій туберкульозу; реверсією L-форм мікобактерій туберкульозу у бактеріальні ревертантні штами; генерацією мутантних штамів мікобактерій туберкульозу), на наш погляд, імовірно можна додати 5-й варіант мінливості – «розвитком залежності мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів». Ця проблема, на наш погляд, сьогодні невідправдано забута науковцями.

### ВИСНОВКИ

Залежність мікобактерій туберкульозу від антимікобактеріальних препаратів, по суті, є своєрідним злоякісним варіантом резистентності, коли кількісне нарощання ступеня стійкості мікобактерій приводить до якісних біологічних змін обмінних процесів бактеріальної клітини й етіотропний антимікобактеріальний препарат стає фактором, що стимулює метаболізм й основні життєві функції мікобактерій туберкульозу. Медикаментозна залежність мікобактерій туберкульозу – це одна із форм біотрансформації мікобактерій туберкульозу під впливом антимікобактеріальних препаратів, яка супроводжується в основному функціональними змінами адаптивного характеру, що проявляються на біохімічному й культуральному рівнях.

Ні науковці, ні лікарі цілеспрямовано не досліджають медикаментозну мікобактеріальну залежність й тому виглядає, що вона розвивається досить рідко й обмежується невеликим колом діючих речовин, хоча вона може розвиватися до будь-яких антимікобактеріальних препаратів. Найчастіше розвивається ця небезпечна форма туберкульозу при: неадекватному застосуванні антимікобактеріальних препаратів; перериванні курсу лікування, коли відбувається селекція в організмі людини найагресивніших видів мікробів, що вижили; первинному зараженні від хворого з медикаментозно-залежним туберкульозом.

Залежність мікобактерій туберкульозу від антимікобактеріальних препаратів є негативним чинником, що різко знижує ефективність лікування хворих на туберкульоз і обтяжує перебіг туберкульозного процесу.

Продовження лікування хворих антимікобактеріальними препаратами, до яких є залежність збудника туберкульозу, протипоказано, тому що можливе загострення й прогресування туберкульозного процесу. Синдром медикаментозної залежності необхідно диференціювати зі звичайними реакціями

стійкості до антимікобактеріальних препаратів і спалахами туберкульозного процесу.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Nakamura M., Harano Y., Koga T. (1990) Isolation of a strain of *M. tuberculosis* which is considered to be rifampicin-dependent, from a patient with long-lasting smear positive and culture difficult (SPCD) mycobacteria. *Kekkaku*, 65: 569–574.
2. Zhong M., Lou L., Wen B. et al. (2000) Experimental observation of rifampicin-dependent *Mycobacterium tuberculosis*. *Chinese J. Tuberc. Respir. Dis.*, 23: 104–105.
3. Zhong M. X., Zhang Y., Wang C., Zhang G., Chen P., Hu M., Li B., Zhu W., Zhang Y. (2010) Zhang An interesting case of rifampicin-dependent-enhanced multi-drug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 14 (1): 40–44.
4. Tambyah P. A., Marx J. A., Maki D. G. (2004) Nosocomial infection with vancomycin-dependent enterococci. *Emerging infectious diseases*, 10 (7): 1277–1281.
5. Домбровская Ю. Ф. (1970) Формы побочных реакций при антибиотикотерапии у детей и их профилактика. Побочные проявления лекарственной терапии (тезисы докладов). М., 1970, с. 3–4.
6. Либов А. Л. (1975) Ошибки и опасности при лечении инфекционных болезней у детей. Медицина, Ленинград, 144 с.
7. Кашкин П. Н. (1961) Антибиотики (их польза и вред). Медгиз, Ленинград, 40 с.
8. Barber M. (1961) Methicillin-resistant staphylococci. *J. Clin. Pathol.*, 14: 385–393.
9. Barber M., Waterworth P. M. (1962) Antibacterial activity of the penicillins. *Brit. Med. J.*, 1: 1159–1168.
10. Schiott C. R., Stenderup A. (1954) Terramycin, Aureomycin and Chloromycelinalhaengige bacterier isoleret for patienter. *Ugeskr. Laeg.*, 116: 56–71.
11. Донецкая Э. Г.-А. (2011) Клиническая микробиология. Гэотар-Медиа, Москва, 474 с.
12. Farrag N., Eltringham I., Liddy H. (1996) Vancomycin-dependent Enterococcus faecalis. *Lancet*, 348 (9041): 1581–1582.
13. Мороз Е. Я. (1971) Кандидозы у детей. Медицина, – Ленинград, 112 с.
14. Бриан Л. Е. (1984) Бактериальная резистентность и чувствительность к химиопрепаратам. Пер. с англ. Медицина, Москва, 272 с.
15. Егоров Н. С. (1965) Микрофаги-антагонисты и биологические методы определения антибиотической активности. Высшая школа, Москва, 212 с.
16. Хоменко А. Г. (1996) Туберкулез: Руководство для врачей. Медицина, Москва, 493 с.
17. Блум Б. Р. (ред.) (2002) Туберкулез: патогенез, защита, контроль. Пер. с англ. Медицина, Москва, 696 с.
18. Cole S. T., Barrell B. G. (1998) Genetics and Tuberculosis. *J. W. S.*, 12: 160–173.
19. Cole S. T., Brosch R., Parkhill J. (1998) Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, Jun 11, 393 (6685): 537 – 544.
20. Тарантул В. (2003) Геном человека. Энциклопедия, написанная четырьмя буквами. Медицина, Москва, 510 с.
21. Cole S. T. (1994) *Mycobacterium tuberculosis*: drug-resistance mechanisms. *Trends Microbiol.*, 2 (10): 411–416.
22. Davies J. (1998) Antibiotic resistance in mycobacteria. *Genetics and Tuberculosis. JWS*, 3: 195–205.
23. Marltila H. J. (1999) Molecular Genetics of Drug Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. 1-st ed. Yliopisto, Turku, 200 p.
24. Коровкін В. С. (2003) Молекулярные основы лекарственной устойчивости мікобактерій туберкулеза. Медицинские новіти, 9: 8–13.
25. Егоров Н. С. (1986) Основы учения об антибиотиках. Высшая школа, Москва, 448 с.
26. Кожубський Т. (1969) Антибиотики. Происхождение, природа и свойства. Т. 1, 2. Польське гос. мед. издат, Варшава, 1342 с.

27. Степаншин Ю. Г., Степаншина В. Н., Шемякин И. Г. (1999) Молекулярные механизмы устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к лекарственным препаратам. Антибиотики и химиотерапия, 4: 39–43.
28. WHO (2016). WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. WHO, Geneva, 60 p.
29. Schnitzer R. J., Grunberg E. (1957) Drug resistance of microorganisms. Academic Press, Boston, 395 p.
30. Vanderlinde R. J., Yegian D. (1951) The pathogenicity of streptomycin-dependent tubercle bacilli. Am Rev Tuberc., 63 (1): 96–99.
31. Мельников Е. Л. (1967) Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к туберкулостатическим препаратам первого и второго ряда, ее клиническое и эпидемиологическое значение. Автореф. дис... д-ра мед. наук. Душанбе, 1967, 38 с.
32. Михайлов Ф. А., Смолянская А. З. (1965) О зависимых формах возбудителя туберкулеза (микробиология и клиника). Клиническая медицина, 5: 112–116.
33. Княжецкий С. М., Вавилин Г. И., Раскина Э. С. (1972) Руководство по туберкулезу органов дыхания. Медицина, Москва, 623 с.
34. Doane E. A., Bogen E. (1951) Streptomycin-dependent tubercle bacilli. Am. Rev. Tuberc., 64 (2): 192–196.
35. Spendlove G. A., Cummings M. M. et al. (1948) Enhancement of growth of a strain of *M. tuberculosis* (var. hominis) by streptomycin. Public Health Rep., 63 (36): 1177–1179.
36. Mydlil F, Mezensky L. (1963) On the incidence of the presence of living mycobacteria and their resistance to drugs in lung preparations, resected in tuberculosis. Z. Tuberk Erkr Thoraxorg., 119 (2): 251–259.
37. Zhang Y., Garcia M. J., Lathigra R. et al. (1992) Alterations in the superoxide dismutase gene of an isoniazid-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis*. Infect. Immun., 60: 2160–2165.
38. Dabbs E. R. (1979) New tool for studying interactions of components of ribonucleic acid polymerase: rifampin-dependent mutants. J Bacteriol., 139: 1072–1074.
39. Мельников Е. Л. (1969) Проблема лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при туберкулезе легких. Душанбе, 131 с.
40. Owen C. R., Adcock J., Stow R.M., Staudt L.W., Davey W.N. (1950) Susceptible, resistant, and dependent tubercle bacilli isolated from patients treated with streptomycin. Am. Rev. Tuberc., 61(5): 705–718.
41. Dufourt A., Brun J., Viallier J., Serre H. (1953) Resistance acquired by the Koch bacillus during isoniazid therapy of pulmonary tuberculosis. Poumon., 9(4): 219–230.
42. Михайлов Ф. А. (1950) Туберкулез. Медгиз, Москва, 71 с.
43. Михайлов Ф. А. (1974) О рентгенологических признаках активности туберкулеза легких. Клиническая медицина, 12: 127–131.
44. Гавриленко В. С. (сост.) (1990) Методические рекомендации критерии клинического излечения и оценка результатов комплексного лечения больных туберкулезом органов дыхания. Москва, 20 с.
45. Мишин В.Ю. (2003) Современные режимы химиотерапии туберкулеза легких, вызванного лекарственно-чувствительными и лекарственно-резистентными микобактериями. РМЖ, 21: 1163–1167.
46. Литвинов В. И., Мейнер А. Ф., Кочеткова Е. Я. (2007) Критерии клинического излечения и оценка эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания в Москве. Проблемы туберкулеза и болезней легких, 10: 43–47.
47. Lenert T. F., Hobby G. L. (1949) Streptomycin-dependent strains of *Mycobacterium tuberculosis*. Am Rev Tuberc., 2 (59): 219–224.
48. ВОЗ (2007). Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. ВОЗ, Женева, 207 с.
49. ВОЗ (2009). Профилактика туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью и туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью и борьба с ним. ВОЗ, Женева, 6 с.
50. Норейко Б. В. (2001) Химиотерапия туберкулеза. УкрНТЭК, Донецк, 123 с.