

Ewa Augustynowicz-Kopeć, Zofia Zwolska

Zakład Mikrobiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Zofia Zwolska

Gruźlica wywołana prątkami o oporności XDR w Polsce. Badania mikrobiologiczne i molekularne

Tuberculosis caused by XDR resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Poland.
Microbiological and molecular analysis

Abstract

Introduction: The retrospective analysis of frequency of drug resistant tuberculosis XDR (XDR = MDR + resistance to: fluoroquinolones + amikacin and/or capreomycin) in Poland have been tested.

Material and methods: Pattern of resistance to first, second and third line drugs has been tested among new and treated patients. The total number of 10 913 *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from the same number of the patients surveyed in 1997–2004 in WHO programme Drug resistance surveillance countrywide study.

Results: One HIV-negative patient (43 years old men) was infected by XDR (0,4% among new and treated MDR cases). Molecular analysis of the XDR strain by spoligotyping has been shown the T11558 cluster. Three others tuberculosis patients living in the same region of Poland excreted the *Mycobacterium tuberculosis* strains belonged to the same T11558 cluster, but they had not pattern of XDR resistance. In the same T11558 molecular cluster 13/15 — 87% strains have been isolated from polish patients.

Conclusions: In Poland *Mycobacterium tuberculosis* resistance to fluoroquinolones, capreomycin and amikacine among MDR strains has been observed very rarely.

Key words: tuberculosis, resistant tubercle bacilli, MDR, XDR, spoligotyping, Poland

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 32–39

Streszczenie

Wstęp: Przedmiotem badania było poszukiwanie szczepów *Mycobacterium tuberculosis* o oporności XDR (XDR = MDR + oporność na: fluorochinolon + amikacyna i/lub kapreomycyna) wśród chorych nowo wykrytych i leczonych w Polsce w latach 1997–2004.

Materiał i metody: Materiał do badań stanowiło 10 913 chorych zakażonych i wydających prątki gruźlicy wrażliwe i lekooporne. Chorzy ci byli analizowani pod kątem występowania u nich lekooporności pierwotnej i nabytej w 3 programach WHO Drug resistance surveillance obejmujących zasięgiem cały kraj.

Wyniki: Obecnie dokonano analizy występowania lekooporności typu MDR i XDR. Wśród szczepów o oporności MDR zbadano lekooporność na leki dodatkowe. Wśród chorych stwierdzono 1 przypadek gruźlicy wywołanej szczepem o oporności XDR, co stanowiło 0,4% wszystkich przypadków gruźlicy o wzorze MDR. Analiza genetyczna wykazała, że szczep XDR należy do rodziny molekularnej opisanej w międzynarodowej bazie jako spoligotyp H1 1558. Do tej samej rodziny molekularnej należały ponadto szczepy wyizolowane od 3 innych chorych z tego samego województwa. Ich wzory lekooporności nie pozwoliły na zaliczenie ich do prątków typu XDR. W rodzinie molekularnej H1 1558 dominują „polskie szczepy” — 13 (87%) szczepów wyizolowanych od polskich chorych na ogółem 15 zgłoszonych do międzynarodowej bazy.

Wnioski: Z analizy lekooporności na leki dodatkowe prątków gruźlicy typu MDR wynika, że zjawisko oporności na fluorochinolony, amikacynę i kapreomycynę występuje w Polsce rzadko.

Słowa kluczowe: gruźlica, prątki lekooporne, MDR, XDR, spoligotyping, Polska

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 32–39

Adres do korespondencji: Ewa Augustynowicz-Kopeć, Zakład Mikrobiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, e-mail: e.kopec@igichp.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 21.12.2006 r.
Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 0867–7077

Wstęp

Wprowadzenie ryfampicyny do terapii gruźlicy w latach 70. i ustalenie 6-miesięcznego schematu leczenia stworzyło perspektywy szybkiej eliminacji gruźlicy na świecie. Dwa istotne fakty wpłynęły negatywnie na nagłe pogorszenie sytuacji epidemiologicznej gruźlicy w skali globalnej i zniszczyły nadzieje na rychłą jej eradykację [1]. Było to pojawienie się w latach 80. wirusa HIV i jego szybkie rozprzestrzenianie się, a w następnym dziesięcioleciu — pojawienie się gruźlicy lekoopornej, z jej najbardziej niebezpiecznym wzorem oporności typu MDR [2]. Następne zagrożenie gruźlicą lekooporną zasygnalizowano w 2006 roku i opisano jako wystąpienie oporności typu XDR (XDR = MDR + oporność na: fluorochinolon + + amikacyna i/lub kapreomycyna) u mieszkańców Południowej Afryki zakażonych wirusem HIV [3].

Pierwsze doniesienie o występowaniu oporności typu XDR wśród 7% szczepów MDR ukazało się w 2006 roku [4]. Z retrospektywnej analizy wynika, że w 2004 roku zanotowano 29 700 przypadków gruźlicy o oporności XDR, co stanowiło 0,4% rejestrowanych na świecie przypadków gruźlicy. W kolejnej analizie występowania lekoopornej gruźlicy, przeprowadzonej w latach 2000–2004 u 17 690 chorych na gruźlicę, z których blisko 12 000 pochodziło z Korei Południowej, wykazano, że 3520 (19,9%) osób wykazywało wzór oporności MDR, z których 347 (2%) było szczepami XDR.

Czym jest lekooporność prątków gruźlicy typu XDR? Po raz pierwszy definicja „XDR tuberculosis” pojawiła się w marcu 2006 roku jako oporność typu MDR (tj. oporność na INH + RMP same lub razem z opornością na SM i/lub EMB) wraz z opornością na 3 leki z zestawu preparatów dodatkowych [4]. Kilka miesięcy później podczas konferencji ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w Genewie, odbywającej się 9–10 października 2006 roku, zmieniono definicję dla prątków XDR, określając w ten sposób szczepy *Mycobacterium tuberculosis* o oporności typowej dla MDR + oporność na fluorochinolony + oporność na co najmniej jeden aminoglikozyd (amikacyna) lub/i oporność na polipeptyd (kapreomycyna) (tab. 1).

W przeprowadzonych dotychczas przez WHO badaniach wykazano występowanie szczepów o oporności XDR w różnych regionach świata. W badaniach z rolniczego regionu Południowej Afryki Msinga KwaZuluNatal przeprowadzonych u 536 chorych wykazano, że gruźlica MDR wystą-

Tabela 1. Definicja lekooporności MDR i XDR wśród szczepów *Mycobacterium tuberculosis*

Table 1. Definition of drug resistance MDR and XDR in *Mycobacterium tuberculosis*

Oporność na leki <i>Resistant to</i>	Typy oporności <i>Type of resistance</i>
INH + RMP	
INH + RMP + SM	
INH + RMP + EMB	MDR
INH + RMP + SM + EMB	
MDR + fluorochinolon + amikacyna <i>MDR + fluoroquinolone + amikacin</i>	
MDR + fluorochinolon + kapreomycyna <i>MDR + fluoroquinolone + capreomycin</i>	XDR
MDR + fluorochinolon + amikacyna + + kapreomycyna <i>MDR + fluoroquinolone + amikacin + + capreomycin</i>	

piła u 50% badanych, a XDR u 10%. Spośród 53 chorych z opornością typu XDR 52 zmarło, a średni czas ich przeżycia od chwili przesłania płwociny do badania wynosił 16 dni. Wszyscy chorzy, oprócz jednego, byli zakażeni wirusem HIV. W typowaniu genetycznym 46 szczepów wyizolowanych od tych pacjentów u 39 ujawniono bliskie genetyczne podobieństwa, na podstawie których stworzono oddzielną rodzinę molekularną *KwaZuluNatal family* [3]. W innych badaniach opisano mikroepidemie gruźlicy XDR w Iranie [5] i w Norwegii [6]. Dotychczas w niewielu artykułach omówiono zagadnienie gruźlicy o oporności XDR. Dane te są jednak na tyle dobrze udokumentowane, że na ich podstawie łatwo będzie można obserwować szlaki przenoszenia szczepów na kontynenty.

Zjawisko lekoopornej gruźlicy jest monitorowane w Polsce od 50 lat, a od 10 lat ściśle według protokołu WHO [7]. Analiza lekooporności pierwotnej i nabytej na co najmniej 1 lek oraz MDR pozwoliła zaliczyć Polskę do grupy krajów o niezłej sytuacji epidemiologicznej w prevalencji lekoopornej gruźlicy [8]. Dotychczas nie publikowano jednak analizy dotyczącej lekooporności typu XDR.

Cel pracy

Celem retrospektywnej analizy było określenie częstości występowania oporności typu XDR wśród szczepów *Mycobacterium tuberculosis* izolowanych od chorych w Polsce.

Materiały i metody

Badania mikrobiologiczne

Badaniami objęto szczepy wyizolowane od 10 913 chorych, w tym 8728 (79,9%) nowo wykrytych i 2184 (20,1%) uprzednio leczonych. Szczepy pochodziły z kolekcji zgromadzonej w Polskich Laboratoriach Prątka, a ich lekooporność badano w Zakładzie Mikrobiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w 3 seriach przygotowanych w ramach programów WHO i EuroTb (*Drug resistance surveillance*) w latach 1997–2004 [9–11].

Do wykrywania lekooporności typu MDR zastosowano następujące metody [12]: hodowlę na pożywkach Lowensteina-Jensena (L-J), w automatycznych systemach BACTEC 460TB, BACTEC MGIT, identyfikację gatunkową prowadzono metodą HPLC, lekooporność typu MDR (na leki I i II rzędu) wykrywano na pożywkach L-J i w systemie BACTEC 460TB, lekooporność typu XDR na pożywkach Middlebrooka 7H10 wzbogaconą OADC. Stosowano następujące stężenia dla leków dodatkowych: kapreomycyny (CAP): 40 i 80 $\mu\text{g/ml}$, ofloksacyny (Oflo) 2,5 i 5,0 $\mu\text{g/ml}$, amikacyny (Amc) 4, 8 i 16 $\mu\text{g/ml}$.

Za odporne przyjęto szczepy, które wyrastały przy stężeniach: CAP 40 $\mu\text{g/ml}$, Oflo 2,5 $\mu\text{g/ml}$, Amc 16 $\mu\text{g/ml}$.

Badania molekularne

Do analizy molekularnej zastosowano metodę *spoligotyping* i metodę *IS6110* Mtb1/Mtb2 [13].

Wyniki

Podsumowanie wzorów lekooporności pierwotnej i nabytej prątków gruźlicy w analizowanych latach 1997, 2000 i 2004 przedstawiono w tabeli 2.

We wszystkich 3 badaniach lekooporność nabyta występowała znamiennej częściej niż pierwotna ($p < 0,001$). Również oporność typu MDR oraz oporność na 4 leki występowała statystycznie znamiennej częściej u pacjentów wcześniej leczonych niż u chorych nowo wykrytych ($p < 0,001$).

Częstość lekooporności nabytej pozostawała w kolejnych latach na tym samym poziomie, natomiast całkowity odsetek oporności pierwotnej był najniższy w 1997 roku, a w kolejnych dwóch badaniach uległ podwojeniu ze znamiennością statystyczną $p < 0,001$. Odsetek chorych zakażonych prątkami MDR w 1997 roku wynosił 0,6% (18 osób), w 2000 — 1,15% (35 chorych), a w 2004 — 0,3% (8 pacjentów). Podobną sytuację obserwowano u chorych zakażonych prątkami opornymi na

4 leki. W badaniach z 1997 roku nie było w ogóle takich chorych, w 2000 roku było ich 15 (0,5%), a w 2004 roku — 2 (0,1%).

Analizując całkowitą oporność na leki, czyli udział poszczególnych leków we wszystkich wzorach oporności w 3 badaniach, stwierdzono dominację oporności INH, a w następnej kolejności na SM i RMP. Najrzadziej występowała oporność na etambutol (ryc. 1, 2).

Kolejno analizowano lekooporność na leki dodatkowe wśród szczepów MDR u chorych nowo wykrytych. W analizie *in vitro* nie wykazano pełnej, krzyżowej oporności pomiędzy ryfampicyną i ryfabutiną. Oporność na ryfabutinę występowała wśród prątków MDR o wzorach INH + RMP + SM lub INH + RMP + SM + EMB. W każdej z tych dwóch grup szczepów po 10 chorych wydalalo prątki odporne. Te same wzory szczepów MDR dominowały również przy oporności na erytromycynę (8 vs. 14 chorych) oraz kotrimoksazol (8 vs. 7). Przy oporności na amikacynę najczęściej było pacjentów wydalających prątki MDR o wzorze INH + RMP + SM + EMB. Wyniki przedstawiono w tabeli 3.

Analiza 38 szczepów MDR u chorych leczonych wykazała, że oporność na leki dodatkowe w tej grupie dotyczyła szczepów o oporności wyrażonej wzorem: INH + RMP + SM + EMB. Szczepy MDR o takim wzorze były odporne na: ryfabutinę — 9 chorych, erytromycynę — 16 chorych, kotrimoksazol — 4 chorych. Wzory oporności szczepów typu MDR na leki dodatkowe przedstawiono w tabeli 4.

Wśród analizowanych szczepów jeden odpowiadał nowej definicji XDR. Został on wyizolowany od 43-letniego mężczyzny (D.J.) nowo wykrytego, zamieszkującego województwo kujawsko-pomorskie. Był on zakażony szczepem XDR ze wzorem oporności: INH + RMP + SM + EMB + Oflo + AMI + Kapreo.

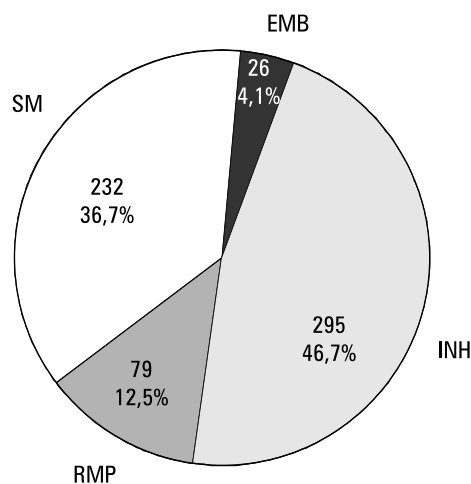
W badaniach MIC-ów (minimalnych stężeń hamujących wzrost prątków) wykonanych metodą E-testów dla wyżej wymienionych leków wykazano wysokie wartości stężeń hamujących (co najmniej 10 razy wyższe niż stężenie graniczne) według przyjętych kryteriów dla tej metody [14] (tab. 5).

Analiza molekularna

Dla 34 szczepów lekoopornych zarejestrowanych w ramach programu WHO *Drug resistance surveillance* w latach 2000 i 2004 w województwie kujawsko-pomorskim przeprowadzono analizę molekularną metodą *spoligotyping* (ryc. 3, 4).

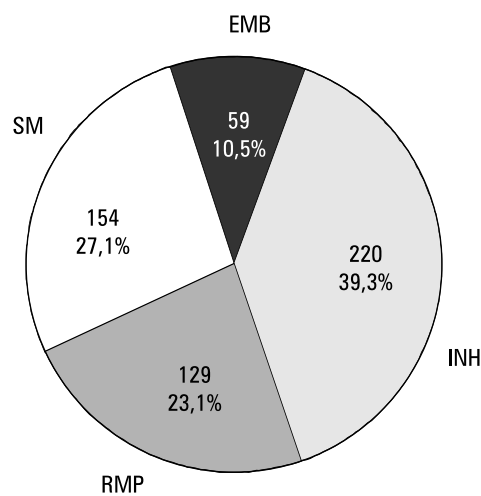
Tabela 2. Podsumowanie wzorów lekooporności pierwotnej i nabytej prątków gruźlicy w analizowanych latach 1997, 2000 i 2004. Badania przeprowadzono według protokołu WHO
Table 2. Patterns of primary and acquired resistance in *M.tuberculosis* strains isolated from patients in 1997, 2000, 2004 surveys acc. WHO protocol

	1997			2000			2004		
	Typ lekooporności Type of resistance	Ocena statystyczna P value	Nabyta Acquired	Typ lekooporności Type of resistance	Ocena statystyczna P value	Nabyta Acquired	Typ lekooporności Type of resistance	Ocena statystyczna P value	Nabyta Acquired
Liczba badanych chorych No of patients	2976		994	3037		668	2716		552
Liczba chorych z prątkami opornymi/% No of patients with resistance	106/3,6	p < 0,001	169/17,0	186/6,12	p < 0,001	111/16,6	152/5,6	p < 0,001	94/18,0
Liczba chorych z MDR/% No of patients with MDR	18/0,6	p < 0,001	70/7,0	35/1,15	p < 0,001	557/8,5	8/0,3	p < 0,001	43/8,2
Liczba chorych ze szczepami opornymi na 4 leki No of patients with strains resistant to 4 drugs	0	p < 0,001	14/1,4	15/0,5	p < 0,001	14/2,1	2/0,07	p < 0,001	7/1,3



Rycina 1. Całkowita oporność prątków gruźlicy na INH, RMP, SM, EMB wśród lekooporności pierwotnej

Figure 1. Total resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to INH, RMP, SM, EMB among primary resistance



Rycina 2. Całkowita oporność prątków gruźlicy na INH, RMP, SM, EMB wśród lekooporności nabytej

Figure 2. Total resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to INH, RMP, SM, EMB among acquired resistance

Uzyskane wzory genetyczne porównywano z zapisanymi w międzynarodowej bazie spoligotypów SpolDB4 [15].

Ogółem w województwie kujawsko-pomorskim w latach 2000 i 2004 wśród 34 szczepów lekoopornych zidentyfikowano 5 rodzin molekular-

Tabela 3. Pierwotna oporność na leki dodatkowe wśród szczepów MDR

Table 3. Primary resistance to the second line drugs among MDR strains

Wzory oporności <i>Pattern of resistance</i>	Ogółem <i>Total</i>	Oporne na: <i>Resistant to:</i>								
		Ofi	Cs	Eta	Cap	Amk	Bis	Cls	Daw	Rif
INH + RMP	11 (22,9%)	0	0	0	0	1	2	0	5	6
INH + RMP + SM	12 (25%)	0	0	0	0	0	8	0	8	10
INH + RMP + EMB	6 (12,5%)	0	0	0	0	0	2	0	2	3
INH + RMP + SM + EMB	19 (39,6%)	1	0	0	1	3	7	0	14	10
Razem <i>Total</i>	48 (100%)	1	0	0	1	4	19	0	29	29

Tabela 4. Nabyta oporność na leki dodatkowe wśród szczepów MDR

Table 4. Acquired resistance to the second line drugs among MDR strains

Wzory oporności <i>Pattern of resistance</i>	Ogółem <i>Total</i>	Oporne na: <i>Resistant to:</i>								
		Ofi	Cs	Eta	Cap	Amk	Bis	Cls	Daw	Rif
	10 (26,3%)	0	0	1	1	3	2	0	9	9
INH + RMP + SM	10 (26,3%)	0	2	2	0	1	5	0	9	6
INH + RMP + EMB	2 (5,3%)	0	0	0	0	0	1	0	2	2
INH + RMP + SM + EMB	16 (42,1%)	3	1	3	1	1	4	0	16	9
Razem <i>Total</i>	38 (100%)	2	3	6	1	4	12	0	36	26

Tabela 5. Badania MIC dla szczepu XDR

Table 5. MIC for XDR strain

Lek <i>Drug</i>	INH	RMP	SM	EMB	OFL	AMK	Cap
MIC dla szczepu XDR [μ g/ml]							
<i>MIC for XDR strain</i>	1,5	12,0	8,0	32,0	3,0	8,0	40,0

nych, do których należało 28 szczepów (tab. 6). Wśród nich najliczniej w analizowanej grupie występował spoligotyp T153 (3 szczepy w 2000 r. i 9 szczepów w 2004 r.). Natomiast szczep o oporności XDR należał do spoligotypu H1 1558 (2 szczepy w 2000 r. i 2 szczepy w 2004 r.).

W międzynarodowej bazie SpolDB4 zarejestrowano do tej pory 11 szczepów pochodzących z różnych krajów, należących do spoligotypu H1 1558, w tym 9 z Polski oraz 4 szczepy wykryte w niniejszej analizie.

Szczepy z rodziny H1 1558, do której należał szczep XDR, posiadające ten sam spoligotyp, pod-

dano dalszemu różnicowaniu metodą *IS6110*-*Mtb1*/*Mtb2* PCR (ryc. 5).

W analizie wykazano taki sam profil molekularny badanych 4 szczepów w rodzinie molekularnej H1 1558. Trzy szczepy MDR (1032, 1085, 5325) były oporne na 4 leki (INH + RMP + SM + EMB), jeden zaś był odporny na INH + SM.

Omówienie

Według danych WHO rocznie notuje się 9 mln zachorowań na gruźlicę, w tym około 450 000



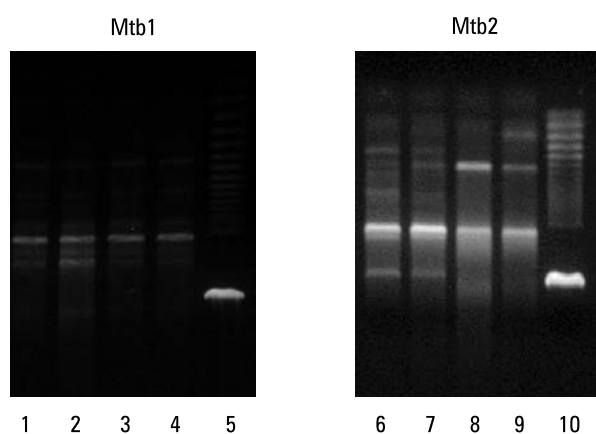
Rycina 3. Wzory spoligotypów 11 szczepów lekoopornych *M. tuberculosis* z województwa kujawsko-pomorskiego z 2000 roku. Linia 1 — szczep H37Rv, linia 2 — szczep *M. bovis* BCG, linie 3–13 — szczepy z województwa kujawsko-pomorskiego z 2000 roku

Figure 3. Spoligotyping patterns of 11 drug resistant *M. tuberculosis* strains isolated from kujawsko-pomorskie voivodship in 2000. First line — H37Rv strain, second line — *M. bovis* BCG strain, third–thirteen line — strains from kujawsko-pomorskie voivodship



Rycina 4. Wzory spoligotypów szczepów lekoopornych *M. tuberculosis* z województwa kujawsko-pomorskiego z 2004 roku. Linia 1 — szczep H37Rv, linia 2 — szczep *M. bovis* BCG, linie 3–25 (23) — szczepy z województwa kujawsko-pomorskiego z 2004 roku

Figure 4. Spoligotyping patterns of 23 drug resistant *M. tuberculosis* strains isolated from kujawsko-pomorskie voivodship in 2004. First line — H37Rv strain, second line — *M. bovis* BCG strain, third–twenty fifth line — strains from kujawsko-pomorskie voivodship



Rycina 5. Wyniki typowania szczepów *M. tuberculosis* metodą IS6110-Mtb1/2 PCR dla spoligotypu H1 1558 (linia 1, 6 — szczep 1032, linia 2, 7 — szczep 1085, linia 3, 8 — szczep 8037, linia 4, 9 — szczep 5325, linia 5, 10 — wzorzec 50pz)

Figure 5. Results of *M. tuberculosis* typing by IS6110-Mtb1/2 PCR for spoligotyp H1 1558 (line 1, 6 — strain 1032, line 2, 7 — strain 1085, line 3, 8 — strain 8037, line 4, 9 — strain 5325, line 5, 10 — standard 50pz)

Tabela 6. Rodziny molekularne według bazy międzynarodowej SpoIDB4 w województwie kujawsko-pomorskim

Table 6. Molecular cluster according international spoligotyping database, SpoIDB4 from kujawsko-pomorskie voivodship

Spoligotyp wg bazy międzynarodowej SpoIDB4 <i>Spoligotype acc SpoIDB4</i>	Liczba szczepów w latach <i>No. of strains in years</i>	
	2000	2004
T1 53	3	9
H1 47	1	2
H1 1557	2	5
H1 1558	2	2
237 U likely H3	1	1

przypadków lekooporności typu MDR [8]. W Polsce częstość występowania lekooporności pierwotnej (u chorych nowo wykrytych) monitoruje się od około 50 lat i bada się w różnych grupach chorych [11]. W 1996 roku Polska przystąpiła do ogólnoświatowej ewidencji gruźlicy lekoopornej, przeprowadzając 3 badania w tym zakresie w latach 1997, 2000 i 2004 obejmujące cały kraj. Badania dotyczyły 12-miesięcznych okresów obserwacji lekooporności pierwotnej oraz nabytej. Prowadzono je pod nadzorem i ściśle według protokołu WHO z weryfikacją gatunku prątków i testów lekooporności wykonanych w laboratorium referencyjnym. Wykazano w nich, że lekooporność nabyta (na co najmniej 1 lek) występowała zawsze statystycznie znamienne częściej niż pierwotna ($p < 0,001$). Podobne zależności dotyczyły lekooporności typu MDR i oporności 4-lekowej. Odsetki lekooporności nabytej pozostawały na takim samym poziomie w kolejnych badaniach (16,0%, 17,0% i 18,0%). Lekooporność pierwotna w 1997 roku wynosiła 3,6%, osiągając podwójną wartość w kolejnych dwóch badaniach ($p < 0,01$). We wszystkich 3 badaniach oporność typu MDR występowała u pacjentów leczonych statystycznie znamienne częściej niż u chorych nowo wykrytych ($p < 0,001$): w 1997 roku — 7,0% vs. 0,6%, w 2000 roku — 8,6% vs. 1,2%, w 2004 roku — 8,2 vs. 0,3%.

W retrospektywnej analizie wykazano, że oporność prątków gruźlicy na kapreomycynę i ofloksacynę występuje w Polsce rzadko, natomiast oporność na amikacynę jest zjawiskiem znacznie częstszym [16]. Biorąc pod uwagę definicję XDR, która obowiązywała do października 2006 roku (MDR + + 3 dowolne leki dodatkowe), szczepy takie wśród prątków MDR w Polsce występowały u 30% chorych nowo wykrytych oraz u 50% pacjentów wcześniej leczonych. Po zmianie definicji tylko 1 chorego zakwalifikowano jako przypadek z gruźlicą wywołaną szczepem prątków o oporności XDR.

W analizie genetycznej wykazano, że szczep ten należy do rodziny molekularnej opisanej w międzynarodowej bazie SpolDB4 jako spoligotyp

H1 1558. U 3 innych chorych na gruźlicę, zamieszkujących ten sam region (kujawsko-pomorskie), stwierdzono ten sam spoligotyp. W szczegółowej analizie molekularnej szczepów od tych 4 chorych (tj. 1 ze wzorem XDR, 3 pozostali z innym wzorem lekooporności) wykazano, że są one identyczne. Należy zatem przypuszczać, że mają wspólne źródło pochodzenia, którym mógł być pacjent wcześniej leczony.

Należy dodać, że dotychczas w międzynarodowej bazie spoligotypów ogółem zarejestrowano 11 szczepów o spoligotypie H1 1558. Wśród nich 9 pochodzi z Polski [17]. Zostały one wyizolowane i skolekcjonowane w badaniu *Drug Resistance Surveillance* w 2000 roku. Cztery wykryte szczepy z tej samej rodziny molekularnej omawiane w niniejszej pracy są w trakcie zapisywania do międzynarodowego rejestru. Po dokonaniu wpisu, wśród 15 zarejestrowanych szczepów *M. tuberculosis* o spoligotypie H1 1558, 13 (87%) z nich będą stanowiły szczepy od polskich pacjentów, wszystkie od chorych zamieszkujących to samo województwo. Dane te świadczą o wysokim stopniu transmisji gruźlicy w danym regionie.

Wnioski

1. W analizowanym materiale znaleziono 1 przypadek gruźlicy o oporności typu XDR. Stanowił on 0,4% wśród wszystkich prątków MDR. Dotyczył chorego mężczyzny z nowo wykrytą w 2000 roku gruźlicą, pochodzącego z województwa kujawsko-pomorskiego, zakażonego szczepem XDR o wzorze oporności: MDR + fluorochinolony + amikacyna + kapreomycyna.
2. W analizie genetycznej wykazano, że szczep XDR należy do rodziny molekularnej opisanej w międzynarodowej bazie jako spoligotyp H1 1558. W rodzinie tej dominują „polskie szczepy” (13/15).
3. Wykazano, że jednoczesna oporność prątków gruźlicy na fluorochinolony, amikacynę i/lub kapreomycynę jest, jak dotąd, zjawiskiem rzadkim u chorych na gruźlicę w Polsce.

Piśmiennictwo

1. WHO Global Programme on AIDS and tuberculosis programme in collaboration with the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Statement on AIDS and tuberculosis. Geneva: WHO Organization, 1989. Bull Int. Union Tuberc. Lung. Dis. 1989; 64: 8–11.
2. Pearson M.L., Jereb J.A., Frieden T.R. i wsp. Nosocomial transmission of multi-resistant *Mycobacterium tuberculosis* a risk to patients and health care workers. Ann. Inter. Med. 1992; 117: 191–196.
3. Gandhi N.R., Moll A., Sturm A.W. i wsp. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. Lancet 2006; 368: 1575–1580.
4. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs-worldwide, 2002–2004. Morb. Mortal Wkly. Rep. 2006; 55: 301–305.
5. Masjedi M.R., Farina P., Sorooch S. i wsp. Extensively Drug-resistant Tuberculosis: 2 year of surveillance in Iran. Clin. Infect. Dis. 2006; 43: 841–847.

6. Anon. The tuberculosis X factor. *BMJ* 2006; 333: 705.
7. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD Global project on Anti-tuberculosis drug surveillance 1994–1997. Report 2. WHO, Geneva 2000.
8. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD Global project on Anti-tuberculosis drug surveillance 1999–2002. Report 3. WHO, Geneva 2004.
9. Augustynowicz-Kopeć E., Zwolska Z., Jaworski A. i wsp. Częstość występowania gruźlicy lekoopornej w Polsce w 2000 r. w porównaniu z 1997 r. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2002; 70: 193–202.
10. Surveillance of tuberculosis in Europe-Euro TB. Report on tuberculosis cases notified in 2004. WHO Collaborating Centre for the Surveillance of Tuberculosis in Europe. EuroTB — Institut de Veille Sanitaire.
11. Zwolska Z., Augustynowicz-Kopeć E., Klatt M. Pierwotna i nabyta lekooporność prątków gruźlicy w Polsce. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1999; 67: 536–545.
12. Zwolska Z., Augustynowicz-Kopeć E., Klatt M. Wykorzystanie zdolności redukcyjnych prątków kwasoopornych do szybkiego wykrywania ich wzrostu w hodowlach. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1998; 66: 38–44.
13. Augustynowicz-Kopeć E., Jagielski T., Kozińska M. i wsp. Znaczenie metody *spoligotyping* w epidemiologicznych dochodzeniach gruźlicy. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 22–31.
14. Augustynowicz-Kopeć E., Kostrzewa E., Zwolska Z. Zastosowanie Etestu do określania lekowrażliwości *Mycobacterium*. Porównanie wyników z innymi metodami. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2001; 69: 356.
15. Międzynarodowa baza SpolDB4 (www.pasteur-guadeloupe.fr/tb/spoldb4).
16. Michałowska-Mitczuk D. Ocena przyczyn przewlekłego wydalania prątków przez chorych na gruźlicę płuc i możliwości ich odprątkowania. Praca doktorska. IGIChP 1996.
17. Sajduda A., Dziadek J., Kotłowski R. i wsp. Evaluation of multiple genetic markers for typing drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from Poland. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2006; 55: 59–64.