

*Ewa Augustynowicz-Kopeć, Zofia Zwolska*

## GRUŻLICA W EUROPIE I W POLSCE – NOWE RODZINY MOLEKULARNE I NOWE WZORY OPORNOŚCI

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie  
Zakład Mikrobiologii, Krajowe Referencyjne Laboratorium Prątka Gruźlicy  
Kierownik: Zofia Zwolska

*W pracy przedstawiono sytuację epidemiologiczną gruźlicy w Europie i w Polsce oraz przyczyny jej pogorszenia w skali globalnej. Opisano problem gruźlicy lekoopornej, z jej najbardziej niebezpiecznym wzorem oporności typu MDR i XDR oraz zastosowanie metod biologii molekularnej w dochodzeniach epidemiologicznych.*

*Słowa kluczowe: gruźlica, prątki lekooporne, MDR, XDR, Beijing*  
*Key words: tuberculosis, resistant tubercle bacilli, MDR, XDR, Beijing*

### WSTĘP

Gruźlica jest chorobą uznaną za największego zabójcę w historii ludzkości. Biorąc pod uwagę tylko dwa ostatnie stulecia, gruźlica jest odpowiedzialna za śmierć blisko 1 miliarda ludzi (1). Choroba pojawiła się wśród ludzi, co najmniej kilka tysięcy lat temu. Odkrycie deformacji gruźliczych w ludzkim szkielecie sugeruje, że choroba była rozpowszechniona już 4.000 lat temu (2, 3, 4).

Począwszy od połowy XIX w. zapadalność i śmiertelność na gruźlicę w Europie zaczęła spadać, głównie dzięki: poprawie warunków życia, leczeniu sanatoryjnemu, zrozumieniu potrzeb sanitarnych ludzi, pierwszym działaniom administracyjnym na rzecz walki z gruźlicą, propagowaniu powszechnej edukacji o chorobie i stopniowemu wdrożeniu systemu nadzoru nad gruźlicą u ludzi i u bydła domowego (5).

Obecnie, pomimo, że dysponujemy metodami umożliwiającymi szybkie rozpoznanie choroby oraz skutecznymi lekami przeciwprątkowymi, nie tylko, że nie udaje się opanować epidemii, ale nawet odnotowuje się w skali światowej wzrost zachorowań, w tym również na gruźlicę lekooporną. Przyczyny pogarszającej się sytuacji są różnorodne i należy je odmiennie rozpatrywać w zależności od regionu geograficznego, którego dotyczą. Do głównych powodów należą złe programy zwalczania choroby lub ich niedostateczna realizacja, lekceważenie problemu gruźlicy w krajach rozwiniętych, brak środków na leczenie w krajach

rozwijających się oraz koincydencja z zakażeniami wirusem HIV. Wśród wymienionych czynników zjawisko lekooporności prątków jest uznane za jedną z ważniejszych przyczyn nasilenia gruźlicy współcześnie w świecie.

#### NIKTÓRE DANE O AKTUALNEJ SYTUACJI EPIDEMIOLOGICZNEJ GRUŹLICY W EUROPIE

Obecnie szacuje się, że 1/3 światowej populacji jest zakażona prątkami gruźlicy i około 2 mln ludzi umiera każdego roku (6, 7). Ponad 95% zgonów z powodu gruźlicy występuje w krajach rozwijających się. Światowa epidemia narasta wraz z rozpowszechnianiem się wirusa HIV, wzrostem lekoopornych form i konfliktami wojennymi w różnych krajach świata. Dodatkowym czynnikiem ułatwiającym transmisję gruźlicy jest łatwiejsze niż dawniej przemieszczanie się ludzi między kontynentami. Jeżeli sytuacja nie ulegnie poprawie, WHO przewiduje, że do 2020 r. około 1 miliarda ludzi zakazi się prątkami gruźlicy, ponad 150 mln zachoruje, a 36 mln umrze (8).

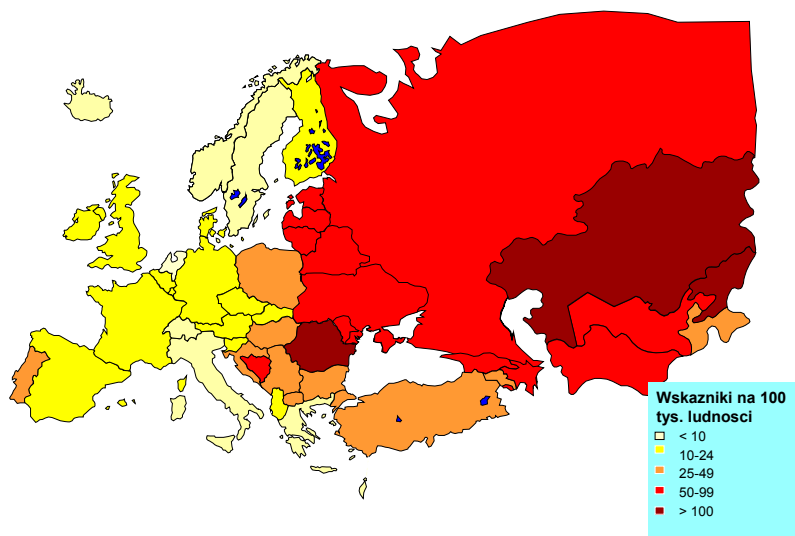
Dane o gruźlicy w regionie europejskim są zbierane od wielu lat i publikowane w rocznych raportach WHO „*Surveillance of Tuberculosis in Europe-EuroTB*” obejmując prawie wszystkie kraje europejskie i niektóre regiony geograficznie należące do Azji.

WHO zbiera dane o gruźlicy dzieląc region europejski na 3 obszary: Europę Zachodnią i kraje UE (I grupa), Europę Centralną i kraje UE (II grupa) i Europę Wschodnią (III grupa). Sytuacja epidemiologiczna w 3 grupach państw jest bardzo zróżnicowana pod względem wszystkich ważniejszych wskaźników epidemiologicznych tj. zapadalności na różne postacie gruźlicy, koincydencji gruźlicy z HIV, śmiertelności i lekooporności (ryc. 1). Tabela I przedstawia wskaźniki zarejestrowanych przypadków gruźlicy w wymienionych 3 grupach państw.

Tabela I. Liczba zarejestrowanych przypadków gruźlicy w 2004 r. w niektórych krajach europejskich (wskaźniki na 100 000 ludności) (9)

Table I. The number of tuberculosis cases in Europe (rates per 100 000 population) (9)

| Europa Zachodnia i kraje EU |          | Europa Centralna i kraje EU |          | Europa Wschodnia |          |
|-----------------------------|----------|-----------------------------|----------|------------------|----------|
| Kraj                        | wskaźnik | Kraj                        | wskaźnik | Kraj             | wskaźnik |
| Austria                     | 11,2     | Łotwa                       | 69,4     | Armenia          | 65,2     |
| Belgia                      | 11,8     | Litwa                       | 73,0     | Azerbejdżan      | 77,8     |
| Czechy                      | 10,3     | Estonia                     | 44,5     | Białoruś         | 66,2     |
| Dania                       | 7,1      | Portugalia                  | 37,1     | Gruzja           | 132,1    |
| Szwecja                     | 5,1      | Polska                      | 24,6     | Rosja            | 105,9    |
| Norwegia                    | 6,6      | Węgry                       | 24,5     | Ukraina          | 81,7     |
| Finlandia                   | 6,4      | Bułgaria                    | 41,5     | Mołdawia         | 142,4    |
| Francja                     | 8,9      | Chorwacja                   | 28,6     | Turkmenia        | 87,5     |
| Niemcy                      | 8,0      | Macedonia                   | 33,5     | Kazachstan       | 216,5    |
| Grecja                      | 7,0      | Bośnia Hercegowina          | 60,9     | Kirgizja         | 127,6    |
| Islandia                    | 4,1      | Rumunia                     | 146,0    | Uzbekistan       | 98,1     |
| Włochy                      | 7,3      | Turcja                      | 27,4     |                  |          |
| Holandia                    | 8,3      |                             |          |                  |          |
| W. Brytania                 | 12,7     |                             |          |                  |          |



Ryc. 1. Zapadalność na gruźlicę w Europie w 2005r.  
Fig. 1. Incidence of tuberculosis in Europe in 2005

**W Europie Zachodniej i krajach EU** zarejestrowano w 2004 r. 60 266 chorych na gruźlicę (średni wskaźnik zapadalności 12,6/100 000, dane bez Monako). W 16 krajach wskaźnik był niższy niż 10/100 000 i w krajach nadbałtyckich – na Litwie, Łotwie, w: Estonii, Portugalii, Polsce i na Węgrzech wyższy od 20/100 000. Mężczyźni chorowali 1,7 częściej niż kobiety. W 13 krajach prowadzących rejestrację obcokrajowców zapadalność na gruźlicę była 12 razy wyższa u osób urodzonych poza krajem (57,0 *versus* 4,8/100 000), głównie w Azji i dwóch innych regionach europejskich – centralnym i wschodnim.

**W Europie Centralnej**, w 8 krajach bałkańskich zarejestrowano w 2004 roku 62 609 przypadków gruźlicy, z czego 51% dotyczyło: Rumunii (32%) i Turcji (19%). Średnia zapadalność wyrażała się wskaźnikiem 50,7/100 000, z najwyższym wskaźnikiem w Rumunii (146/100 000). W Rumunii i w Bułgarii wskaźniki zapadalności były najwyższe wśród ludzi młodych, w grupie wieku 15-44 lat, w pozostałych krajach u chorych powyżej 64 roku życia. Należy pamiętać, że wysokie wskaźniki w młodszych grupach wieku wskazują na wysoki poziom transmisji gruźlicy (9, 10).

**W Europie Wschodniej**, zarejestrowano 291 288 przypadków gruźlicy, z czego 52% pochodziło z krajów byłego Związku Radzieckiego. Federacja Rosyjska, jako jedyna w Europie, została zarejestrowana na liście WHO wśród 22 krajów o najwyższej zapadalności na gruźlicę na świecie. Wskaźniki zapadalności na gruźlicę w tej części Europy wykazują tendencję zwykłą osiągając średnią wartość 105/100 000 z najwyższymi wskaźnikami w Kazachstanie (217), Mołdawii (142), Gruzji (132), Kirgistanie (128) i Rosji (106). Najwyższe wskaźniki zapadalności dotyczyły młodych chorych w przedziale wieku 25 - 34 lat u obu płci (240/100 000) co świadczy o wysokim poziomie transmisji (9, 10).

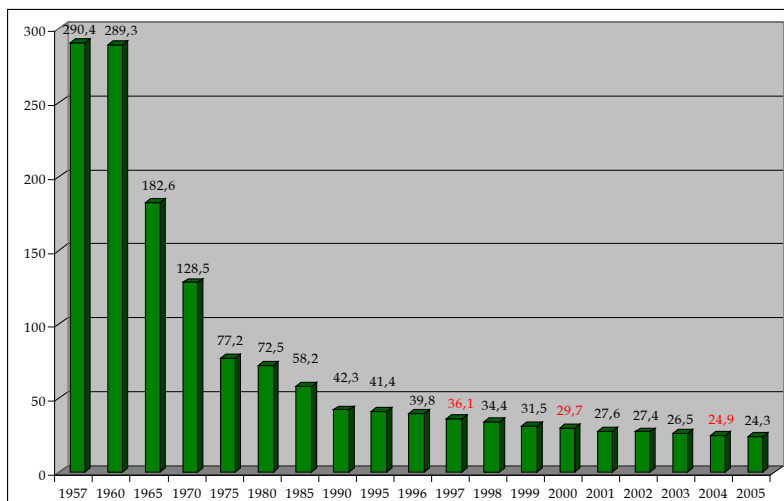
Najmniej wiadomo o liczbie potwierdzonych mikrobiologicznie przypadków gruźlicy w tej części Europy. Z powodu słabego systemu raportowania badań klinicznych i mikro-

biologicznych, braku w wielu regionach sieci laboratoriów, niedostępności hodowli jako metody potwierdzania gruźlicy, dane te są niepełne i być może w rzeczywistości są dużo wyższe niż podawane w raportach do WHO. W krajach Federacji Rosyjskiej spośród 37 578 chorych zarejestrowanych w regionach, gdzie wprowadzono strategię DOTS - (ang. *directly observed treatment short- cours* – bezpośrednio nadzorowane leczenie krótkoterminowe), hodowlę prątków gruźlicy uzyskano tylko u 17% (10).

## SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA GRUŹLICY W POLSCE

Wskaźniki epidemiologiczne gruźlicy od około 10 lat wykazują niejednorodną tendencję spadkową. W ostatnich 5 latach (2000-2004) zapadalność była zróżnicowana, a tempo spadku wynosiło kolejno w latach: 7,1%, 0,7%, 3,3%, 6,0% i 2,4% co przemawia za brakiem stabilności w systemie wykrywania i/lub rejestracji zachorowań.

W 1994 roku, współczynnik zapadalności wynosił w Polsce 43,2 a w 2005 obniżył się do 24,3/100 000 (11). Dopiero od dwóch lat nasz kraj jest w grupie państw mających wskaźnik poniżej 25. Chociaż należy uznać to za duże osiągnięcie, to jednak w 14 krajach europejskich wskaźnik ten jest mniejszy niż 13/100 000, a w 9 krajach mniejszy niż 10 (tab. I). W 2004 roku wśród 25 krajów Regionu Europejskiego WHO Polska zajmowała 21 miejsce przed Portugalią (37,1) Estonią (44,5), Łotwą (69,4) i Litwą (73,0).



Ryc. 2. Zapadalność w Polsce na gruźlicę wszystkich postaci w latach 1957-2005

Fig. 2. Incidence of tuberculosis (all forms) in Poland in years 1957-2005

Zapadalność na gruźlicę w naszym kraju (24,6 w 2005r.) była prawie dwukrotnie wyższa niż średnia UE (12,8), ponad 2-krotnie wyższa niż w Czechach, trzykrotnie wyższa niż w Niemczech i Holandii i prawie 5-krotnie wyższa niż w krajach tego regionu o najlepszej sytuacji epidemiologicznej. Odsetek przypadków gruźlicy potwierdzonej bakteriologicznie jest zróżnicowany regionalnie i stanowił w Polsce średnio około 60% (42% w województwie

pomorskim do 80% w małopolskim i kujawsko-pomorskim) (11). Te duże różnice udziału zachorowań na gruźlicę płuc potwierdzoną bakteriologicznie mogą świadczyć o niewykorzystaniu badań mikrobiologicznych w diagnozowaniu gruźlicy przez pulmonologów lub niskim poziomie diagnostyki mikrobiologicznej (12).

W Polsce najwyższą zapadalność obserwuje się u chorych starszych, powyżej 65 roku życia (50,3/ 100 000), mężczyźni chorują na gruźlicę 2 razy częściej niż kobiety (w 2005 roku, odpowiednio, 32,9 i 16,2 na 100 000). W naszym kraju brakuje dokładnych danych na temat występowania gruźlicy u cudzoziemców. W CRG (Centralny Rejestr Gruźlicy) w 2005 roku po raz pierwszy zarejestrowano 17 obcokrajowców, co stanowiło 0,2% nowo zarejestrowanych chorych.

## GRUŻLICA LEKOOPORNA

Odkrycie i wprowadzenie do terapii w drugiej połowie XX wieku leków przeciwpłatkowych stało się punktem przełomowym w tysiącletniej historii gruźlicy. Niestety to wielkie osiągnięcie wyzwoliło bardzo niekorzystne, ściśle związane z błędnym stosowaniem leków, zjawisko narastania lekooporności prątków gruźlicy. Pierwsze doniesienia medyczne obrazujące zagrożenie rozprzestrzeniania się prątków lekoopornych pochodzą z lat 80-tych XX wieku i dotyczą gruźlicy u chorych zakażonych wirusem HIV w USA i Europie (13). Dane te, wkrótce zwróciły uwagę całego świata na duże odsetki gruźlicy z prątkami opornymi na leki występujące w wielu innych krajach, również u osób HIV (-), oraz na bardzo niebezpieczne zjawisko łatwej transmisji prątków lekoopornych w niektórych środowiskach (14).

Kolejne badania prowadzone w latach 1985-1990 wykazały, że w wielu regionach świata występują szczepy o oporności typu MDR (oporne na co najmniej dwa główne leki przeciwpłatkowe INH i RMP). WHO wraz z IUATALD (Międzynarodową Unią Przeciwgruźliczą) na początku lat 90-tych zainicjowało program, zachęcając wszystkie kraje świata do prowadzenia badań epidemiologicznych nad częstością występowania gruźlicy lekoopornej. W okresie zaledwie kilku lat wiele krajów z różnych kontynentów włączyło się do programu pod nazwą „*Global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance*” i dostarczyło danych o badanym zjawisku. Do projektu włączyła się również Polska i do chwili obecnej przeprowadzono 3 badania (1997, 2000, 2004) zbierając i interpretując dane wg protokołu WHO (15,16).

Wnioski wypływające z badań obejmujących cały kraj dostarczają informacji o potrzebie zmian w skali międzynarodowej w nadzorze nad leczeniem. Na poziomie krajowym badania takie powinny być głównym wskaźnikiem efektywności narodowych programów zwalczania gruźlicy wskazując okręgi lub centra, które wymagają wsparcia finansowego i fachowego oraz określają czynniki ryzyka związane z występowaniem form lekoopornych. Badania te są również wskazówką do poszukiwań nowych leków przeciwpłatkowych.

Do niedawna tylko nieliczne kraje doceniały korzyści płynące z monitorowania zjawiska lekooporności w gruźlicy, prowadząc regularne badania epidemiologiczne. Brak powszechnych badań dotyczących gruźlicy lekoopornej był spowodowany: 1. pełnym zaufaniem, szczególnie krajów rozwiniętych do skuteczności zaleconych sposobów leczenia, nawet w przypadku opornych na jeden lub dwa leki form gruźlicy 2. wysokimi kosztami prowadzenia badań epidemiologicznych 3. przeświadczeniem o szybkiej eliminacji gruźlicy jako problemu zdrowotnego na świecie.

Jak się okazało, te założenia były błędne, a brak nadzoru oraz czynniki dodatkowe, takie jak nagły wzrost oporności typu MDR, zakażenia wirusem HIV, gwałtowny wzrost wskaźników zachorowania na gruźlicę w wielu krajach zachodnich zmusiły do rewizji poglądów.

Lekooporność typu MDR stanowi jedno z najpoważniejszych zagrożeń dla zdrowia populacji ludzkiej. Podczas, gdy gruźlica lekowrażliwa jest chorobą całkowicie wyleczalną w standardowym czasie 6-ciu miesięcy, leczenie gruźlicy o oporności MDR wymaga bardzo często 2 i więcej lat, a wyleczenie uzyskuje się zaledwie w 52% chorych nowo wykrytych i w 29% u chorych uprzednio leczonych. Ponadto jest to leczenie około 100 razy droższe i dużo bardziej toksyczne dla chorych (17).

Następne zagrożenie gruźlicą lekooporną zostało zasygnalizowane w 2006 roku i opisane jako wystąpienie oporności typu XDR u mieszkańców południowej Afryki zakażonych wirusem HIV (18).

Pierwsze doniesienie o występowaniu oporności typu XDR wśród 7% chorych ze szczepami MDR ukazało się w 2006r. (19). Z retrospektywnej analizy dowiadujemy się, że w roku 2004 występowanie przypadków gruźlicy o oporności XDR oceniano na 29 700, co stanowiło 0,4% rejestrowanych na świecie przypadków gruźlicy. Kolejna analiza lekoopornej gruźlicy przeprowadzona w latach 2000-2004 u 17 690 chorych na gruźlicę, z których blisko 12 000 pochodziło z południowej Korei wykazała, że 3520 (19,9%) wykazywało wzór oporności MDR z których 347 (2%) było szczepami o lekooporności typu XDR.

Po raz pierwszy definicja „XDR tuberculosis” pojawiła się w marcu 2006 r. 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 leków dodatkowych (19). Podczas konferencji ekspertów WHO w Genewie, 9-10 października 2006 r. zmieniono definicję dla XDR określając w ten sposób szczepę *Mycobacterium tuberculosis* o oporności typowej dla MDR + oporność na fluorochinolony + oporność na co najmniej jeden lek podawany drogą parenteralną aminoglikozyd (amikacyna) lub/i oporność na polipeptyd (kapreomycyna).

Dotychczas przeprowadzone badania nadzorowane przez WHO wykazują występowanie szczepów o oporności XDR w różnych regionach świata. Badania z Południowej Afryki Msinga KwaZuluNatal u 536 chorych wykazały, że gruźlica MDR wystąpiła u 50% badanych, a XDR u 10%. Z 53 chorych z gruźlicą XDR, 52 zmarło. Wszyscy chorzy oprócz jednego byli zakażeni wirusem HIV. Typowanie genetyczne szczepów wyizolowanych od tych chorych, wykazało u 39 bliskie genetyczne podobieństwa, na podstawie których stworzono oddzielną rodzinę molekularną *KwaZulu Natal family* (18). W innych badaniach opisano mikroepidemie gruźlicy XDR w Iranie (21) i w Norwegi (20). Jak dotąd niewiele artykułów omawia gruźlicę o oporności XDR. Opisane dane są jednak na tyle dobrze udokumentowane, że na ich podstawie łatwo będzie można obserwować transmisję szczepów przez kontynenty.

## RODZINY MOLEKULARNE WŚRÓD PRĄTKÓW GRUŹLICY

W ostatniej dekadzie wzrosło zastosowanie metod molekularnego typowania w badaniach epidemiologicznych gruźlicy. Typowanie genetyczne dostarczyło wiedzy o zagrożeniu związanym z transmisją zakażenia oraz umożliwiło identyfikację czynników ryzyka będą-

cych powodem rozprzestrzeniania się szczepów MDR i XDR, a także szczepów należących do nowych rodzin molekularnych (22).

Analizy DNA prątków gruźlicy doprowadziły do wydzielenia kilku rodzin genetycznych, z których obecnie do najważniejszych należy *M. tuberculosis* Beijing. W badaniach prowadzonych w roku 1995 stwierdzono, że około 80% szczepów izolowanych od chorych w Azji wschodniej (głównie w prowincji Beijing) miało ten sam wzór DNA. Wkrótce szczepy te znaleziono w USA, następnie w Europie, obecnie szczepy Beijing izoluje się od chorych na wszystkich kontynentach (23). Pomimo, że szczepy te mają różne wzory oporności, w wielu regionach świata spotyka się gruźlicę wywołaną przez *M. tuberculosis* Beijing o wysokiej oporności. Przeprowadzone, retrospektywne badania molekularne szczepów o oporności MDR (wcześniej nazwane „szczepami W”), które w 1990 roku były powodem wielu zgonów w Nowym Yorku wykazały, że były to szczepy Beijing.



Rycina 3. Chiny. Prowincja Beijing

Figure 3. China Province Beijing

Wśród szczepów Beijing izolowanych od chorych z Chin, Mongolii, ale również od chorych z Sankt Petersburga, stwierdzono bardzo wysokie odsetki oporności typu MDR. Obecnie istnieją światowe rejestry gruźlicy wywołanej prątkami typu Beijing. Największą międzynarodową bazą wzorów genetycznych prątków gruźlicy jest baza *SpolDB4*, powołana wysiłkiem kilkunastu międzynarodowych zespołów badawczych, obejmująca około 40 000 spoligotypów, z których 36 000 rozdzielonych jest między 2000 różnych rodzin (*clusters*), a około 3 500 prezentuje wzory unikatowe, sieroce (*orphan*) (24).

Metoda *spoligotyping* oparta jest na analizie wysoce zmiennego obszaru genomu prątków gruźlicy zawierającego krótkie powtórzone sekwencje o długości 36 par zasad (DR) przedzielonych unikalnymi obszarami sekwencji rozdzielającej (*spacer*) o długości od 35 do 41 nukleotydów.

Metoda ta pozwoliła pogrupować szczepy prątków gruźlicy w 9 głównych rodzin molekularnych: 1. *M. africanum*, 2. *M. bovis*, 3. EAI (*East African-Indian*), 4. Beijing, 5. Haarlem, 6. LAM (*Latin American and Mediterranean*), 7. CAS (*Central and Middle Eastern Asian*), 8. europejska rodzina X, 9. rodzina T (25).

Kolejno, 9 rodzin w oparciu o obrazy wizualne podzielono na 36 podrodzin i zapisano w międzynarodowej bazie danych SpoIDB3 (25).

Sporządzenie bazy *SpolDB3* należy uznać za największe osiągnięcie w molekularnych badaniach epidemiologicznych w gruźlicy. Obecnie, przygotowano kolejną wersję bazy spoligotypów *SpolDB4*, która zawiera wszystkie aktualnie wprowadzane dane światowe ze 100 krajów w tym również z Polski .

*E Augustynowicz-Kopeć, Z Zwolska*

## TUBERCULOSIS IN EUROPE AND POLAND – NEW MOLECULAR FAMILIES AND NEW RESISTANCE PATTERNS

### SUMMARY

At present despite methods of fast recognition of the disease and efficient antituberculosis drugs not only we cannot contain the epidemic but we can see an increase in new cases of tuberculosis including its drug resistant variety. Causes of aggravation of the situation are varied and ought to be examined separately in case of any particular region. One of the major ones are bad programmes of fighting against the disease or their inadequate realization, ignoring a problem of tuberculosis in developed countries, lack of money for treatment in developing countries and coincidence with HIV virus. Among the mentioned factors the phenomenon of drug resistance is considered one of most important reasons of expansion of tuberculosis in the modern world. In epidemiological investigations it is important to determine, apart from drug resistance patterns, what molecular families strains belong to. This allows us to track their transmission routes. Genotyping has given us knowledge of the threats connected with transmission of the infection and made it possible to identify a risk factor which is the cause of MDR (*multidrug-resistant*), XDR (*extensively drug-resistant tuberculosis*) strains dissemination as well as strains representing new molecular families. Results of some analyses proved to be surprising. For instance high proportion of genetically similar strains has been shown in countries of low incidence. It proves higher than expected transmission in societies of high economic standard. Analyses of DNA of mycobacteria led to distinguishing several genetic families among which *M. tuberculosis* Beijing is one of most important

### PIŚMIENNICTWO

1. Ryan F. Tuberculosis: The greatest story never told. Worcestershire: Swift Publ., Great Britain, 1992.
2. Nerlich AG, Haas CJ, Zink A, Szeimes U, Hagedorn HG. Molecular evidence for tuberculosis in an ancient Egyptian mummy. *Lancet* 1997; 350: 1404-1404.
3. Salfinger M, Reller LB, Demchuk B, Johnson ZT. Rapid radiometric method for pyrazinamide susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Res Microbiol* 1989; 140: 301-309.
4. Zink A, Haas CJ, Reischl U, Szeimies U, Nerlich AG. Molecular analysis of skeletal tuberculosis in an ancient Egyptian population. *J Med Microbiol* 2001; 50: 355-366.
5. Snider DE. Tuberculosis: the world situation. History of the disease and efforts to combat it. W: Porter JD, McAdam KP, eds. *Tuberculosis: Back to the Future*. New York: J Wiley, 1994:13-33.
6. Raviglione MC. The TB epidemic from 1992 to 2002. *Tuberculosis* 2003; 83: 4-14.
7. WHO Global tuberculosis control 2001, Geneva. WHO/CDC/TB/2001.287.
8. WHO Tuberculosis fact sheet no. 104, Geneva, August 2002



9. Surveillance of tuberculosis in Europe – EuroTB. Report on tuberculosis cases notified in 2004. WHO Collaborating Centre for the Surveillance of Tuberculosis in Europe, March 2006.
10. Zwolska Z, Augustynowicz-Kopec E. Aktualna sytuacja epidemiologiczna gruźlicy i nowe zagrożenie dla świata. Postępy w medycynie zakażeń W. Hryniewicz (red.), Warszawa 2006; 71-79.
11. Szczuka I. Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2004 roku. Warszawa: Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, 2005.
12. Roszkowski-Słiz K, Szczuka I. Gruźlica – sytuacja epidemiologiczna w Polsce. Czy grozi nam wzrost zachorowań? Med Dypł 2006; supl. 20: 23-26.
13. Nunn PP, Munga M, Nyamwaya J, i in. The effect of human immunodeficiency virus type 1 on the effectiveness of tuberculosis. Tubercle Lung Dis 1994; 75:25-32.
14. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, i in. Global surveillance for antituberculosis drug resistance in 1994-1997. N Engl J Med 1998; 338:1641-1649.
15. Zwolska Z, Augustynowicz-Kopec E, Klatt M. Primary and acquired drug resistance in Polish tuberculosis patients: results of a study of the national drug resistance surveillance programme. Int J Tuberc Lung Dis 2000, 4 (9): 832-838.
16. Augustynowicz-Kopec E, Zwolska Z, Jaworski A, i in. Drug resistance tuberculosis in Poland in 2000. The second national survey and the comparison with earlier 1997 survey. Int J Tuberc Lung Dis 2003, 7, (7), 645-651.
17. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, i in. Standard short-course chemotherapy for drug resistant tuberculosis; treatment outcomes in 6 countries. JAMA 2000; 283:2537-2545.
18. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, i in. 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, 4, 1575-1580.
19. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs-worldwide, 2002-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006; 55:301-05.
20. Anon. The tuberculosis X factor. Lancet Infect Dis 2006;6: 11, 679-679
21. Masjedi MR, Farina P, Sorooch S, i in. Extensively Drug-resistant Tuberculosis: 2 year of surveillance in Iran. Clin Infect Dis 2006; 43, 841-847.
22. Augustynowicz-Kopec E, Zwolska Z. Gruźlica wywołana prątkami o oporności XDR w Polsce. Badania mikrobiologiczne i molekularne. Pneumonol Alergol Pol 2007;75:32-39.
23. Glynn JR, Whiteley J, Bifani PJ, Kremer K, van Soolingen D. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis* a systematic review. Emerg Infect Dis 2002; 8: 843-849.
24. Brudey K, Driscoll JR, Rigouts L, i in. *Mycobacterium tuberculosis* complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology. BMC Microbiology, 2006; 6-23.
25. Fillion I, Discoll JR., van Soolingen D. i in. Global distribution of *Mycobacterium tuberculosis* spoligotypes. Emerg Infect Dis 2002; 8: 1347-1349.

Otrzymano: 17.10.2007 r.

#### **Adres autorki:**

Ewa Augustynowicz - Kopec  
Zakład Mikrobiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc  
Kierownik: Prof.dr hab. Zofia Zwolska  
01-138 Warszawa ul. Płocka 26  
e.kopec@igichp.edu.pl