

# **Molekulárně-epidemiologická analýza kmenů *Mycobacterium tuberculosis* izolovaných na území Plzeňského kraje včetně detailní charakterizace kmenů rezistentních na antituberkulotika**

MUDr. Jana Amlerová 2019

## **Abstrakt**

Tuberkulóza je kontagiózní infekční onemocnění, které představuje celosvětově velký epidemiologicko-klinický problém. Incidence tuberkulózy se v různých oblastech světa výrazně liší, ale i země s nízkou incidencí se epidemiologii tuberkulózy významně věnují. Ve světovém měřítku je tuberkulóza jednou z priorit WHO, spolupráce probíhá na mezinárodní úrovni. Protože je tuberkulóza tzv. sociální nemocí, patří země s vysokým výskytem tuberkulózy mezi země rozvojové. Především v Africe situaci významně komplikuje koincidence tuberkulózy a HIV. V rámci střední Evropy se incidence tuberkulózy pohybuje na nízké úrovni, Česká republika patří mezi země s nejnižší incidencí vůbec. V posledních letech se u nás pohybuje incidence těsně pod 5 novými případy na 100 000 obyvatel za rok. Tato situace je mimo jiné také výsledkem vysoké úrovně surveillance tuberkulózy a aplikací účinných epidemiologických opatření s oporou v legislativě.

Předkládaná dizertační práce se věnuje několika oblastem problematiky tuberkulózy s hlavním zaměřením na moderní možnosti laboratorní diagnostiky a především na moderní metody molekulárně-epidemiologické analýzy. Obsahuje rešerši recentní odborné literatury týkající se molekulárně-genetické diagnostiky a tyto poznatky aplikuje na výběr nejvhodnější dostupné metody pro genotypizaci izolátů *Mycobacterium tuberculosis*, která by byla vhodná pro zavedení do praxe. Závěrem výzkumu je definování celogenomové sekvenace (WGS) jako metody volby pro molekulárně-epidemiologické analýzy výskytu a šíření tuberkulózy. Součástí práce je uvedení přehledu známých genotypů *M. tuberculosis* včetně jejich geografického rozšíření a popsání principu stanovení těchto genotypů a jejich detekce. Ve výsledcích výzkumu souboru kmenů izolovaných od pacientů s tuberkulózou na území ČR je popsána podrobná metodika použité metody WGS, vyhodnocení získaných údajů a přehled genotypů *M. tuberculosis*, které byly u těchto nemocných zachyceny. Tento postup je možné v budoucnu ve spolupráci s dalšími laboratořemi aplikovat na všechny izoláty získané na území ČR v určitém období. Tyto informace pak mohou vést ke znalosti způsobu šíření tuberkulózy mezi lidmi, ke znalosti okolností importu tohoto onemocnění ze zahraničí a také po příslušném vyhodnocení k zavedení účinných epidemiologických opatření.

Téma laboratorní diagnostiky tuberkulózy je v dizertační práci zaměřeno na identifikaci metodou hmotnostní spektrometrie, která v současné době patří mezi nejmodernější identifikační postupy v celé mikrobiologii a kterou lze s výhodou aplikovat i na identifikaci mykobakterií. Výsledky se opírají o vlastní výzkum a také o výsledky mezinárodního výzkumu, kterého se FN Plzeň a Biomedicínské centrum LF UK Plzeň účastnily.

Diagnostika latentní tuberkulózy nabývá v posledních letech na významu z několika důvodů. Jednak epidemiologických ve smyslu vyhledávání onemocnění u kontaktů s aktivní formou tuberkulózy, dále u pacientů s oslabením buněčné imunity, tedy především pacientů před nebo na biologické léčbě preparáty typu blokátorů TNF alfa, a v neposlední řadě například u pacientů s primárním plicním onemocněním (nádory, cystická fibróza, intersticiální plicní procesy atd.). Diagnostika této formy tuberkulózy je v práci prezentována zaměřením na metody IGRA. Tyto metody jsou v současnosti nejspolehlivějším způsobem detekce latentní tuberkulózy. V práci jsou porovnány dvě dostupné metody – Quantiferon TB Gold Plus a T-SPOT.TB. Výsledky jsou vyhodnoceny porovnáním obou metod a je navržen vhodný postup, jak a kdy každou z těchto metod volit v rutinní diagnostice.

Diagnostika a zejména epidemiologické analýzy tuberkulózy prodělávají v posledních letech podobně jako celá mikrobiologie rychlý vývoj. Přesto ale stále jde o metody, které celé diagnostické spektrum doplňují, ale nenahrazují. Standardními postupy v diagnostice tuberkulózy zůstávají klasické metody přímého průkazu jako mikroskopie a kultivace. Je žádoucí moderní postupy plně využít, ale je nutné mít neustále na paměti, že hodnocení a interpretace výsledků jakýchkoliv mikrobiologických laboratorních metod jsou plně závislé na okolnostech onemocnění každého individuálního pacienta, jeho stavu a kontextu s dalšími nálezy.