

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania, leczenia i zapobiegania gruźlicy u dorosłych i dzieci

Guidelines of Polish Respiratory Society concerning diagnosis,
treatment and prevention of tuberculosis in adults and in children

Dokument opracował zespół w składzie:

Prof. dr hab. n. med. Ewa Augustynowicz-Kopeć
Prof. dr hab. n. med. Urszula Demkow
Prof. dr hab. n. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska
Dr hab. n. med., prof. nadzw. Maria Korzeniewska-Koseła
Dr n. med. Renata Langfort

Dr n. med. Dorota Michałowska-Mitczuk

Prof. dr hab. n. med. Ewa Rowińska-Zakrzewska
Dr n. med. Tadeusz M. Zielonka
Dr hab. n. med. Jerzy Ziołkowski
Prof. dr hab. n. biol. Zofia Zwolska

Recenzenci:

Prof. dr hab. n. med. Jan Kuś
Prof. dr hab. n. med. Janusz Milanowski
Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Roszkowski-Sliż

Spis treści

Indeks stosowanych skrótów	325
Wprowadzenie	327
Epidemiologia gruźlicy	327
Biologia prątka gruźlicy	328
Patogeneza gruźlicy	329
Rozpoznanie zakażenia prątkiem gruźlicy	330
Ryzyko zachorowania po zakażeniu i chemioprophylaktyka	333
Kryteria rozpoznawania i definiowania zachorowania na gruźlicę	337
Mikrobiologiczne metody diagnozowania gruźlicy	338
Diagnostyka histopatologiczna gruźlicy	343
Gruźlica u dzieci	344
Gruźlica płuc	346
Gruźlica pozapłucna	348
Gruźlica w szczególnych sytuacjach klinicznych	356
Leczenie gruźlicy u dzieci i dorosłych	361
Szczepienie BCG	372
Zapobieganie transmisji gruźlicy w placówkach opieki medycznej	375
Prawne wymogi związane z diagnostyką, leczeniem, profilaktyką i rejestracją chorych na gruźlicę obowiązujące w Polsce	379

Indeks stosowanych skrótów

- AFB (*acid fast bacilli*) — prątki kwasooporne
ADA (*adenosine desaminase*) — dezaminaza adenozyiny
AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*) — zespół nabytego niedoboru odporności
ANCA (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) — przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów
Anty-CD3+ (*anti-CD3 antibody*) — przeciwciała przeciwko limfocytom CD3+
ART, ARV (*anti-retroviral therapy*) — leki antyretrowirusowe
ATS (*American Thoracic Society*) — Amerykańskie Towarzystwo Klatki Piersiowej
BAL (*bronchoalveolar lavage*) — płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe
BALF (*bronchoalveolar lavage fluid*) — płyn z BAL
BCI — biopsja cienkoigłowa
BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała
BSL3 (*bio-safety level 3*) — trzeci poziom bezpieczeństwa biologicznego
CFP-10 (*culture filtrated protein*) — białko przesączone hodowlanego o masie cząsteczkowej 10 kDa
CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa
DNA (*deoxyribonucleic acid*) — kwas dezoksyrybonukleinowy
DOTS (*directly observed treatment short course*) — bezpośrednio nadzorowane leczenie krótkoterminowe
EBM (*evidence based medicine*) — medycyna oparta na dowodach naukowych
ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) — Europejskie Centrum Kontroli i Prewencji Chorób
ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) — test immunoenzymatyczny
ELISPOT (*enzyme-linked immunosorbent SPOT*) — immunoenzymatyczny test aktywacji limfocytów T
ESAT-6 (*early secreted antigenic target 6 kDa*) — wczesnowydzielnicze białko o masie cząsteczkowej 6 kDa
GGTP (*gamma glutaminotranspeptidase*) — gamma-glutamylotransferaza
GZO — gruźlica opłucnej
HEPA (*high efficiency particulate air filter*) — drobnocząsteczkowe wysokowydajne filtry powietrza
HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus niedoboru odporności
ICD-10 (*International Classification of Diseases 10*) — Dziesiąta Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
INF γ (*interferon gamma*) — interferon gamma
IGRA (*interferon gamma release assays*) — testy z pomiarem wydzielania interferonu gamma
IUATLD (*International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases*) — Międzynarodowa Unia do Walki z Gruźlicą i Chorobami Płuc
IRIS (*immune reconstitution inflammatory syndrome*) — zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej
KRLP — Krajowe Referencyjne Laboratorium Prątka
MDR (*multidrug resistant*) — zjawisko oporności wielolekowej
MOTT (*mycobacteria other than tuberculosis*) — prątki niegruźlicze
MRI (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny
OT — odczyn tuberkulinowy, próba tuberkulinowa
OR (*odds ratio*) — iloraz szans
OUN — ośrodkowy układ nerwowy
PLP — paranteralne leki przeciwprątkowe
PPD (*purified protein derivative*) — frakcja tuberkuliny odpowiedzialna za reakcję skórą
PTCHP — Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
RD1 (*region of difference 1*) — region różnicowania 1
RNA (*ribonucleic acid*) — kwas rybonukleinowy
RR (*relative risk*) — względne ryzyko
RZS — reumatoidalne zapalenie stawów
Th1 (*T helper cells 1*) — limfocyty T pomocnicze subpopulacja 1
TNF α (*tumor necrosis alfa*) — czynnik martwicy nowotworu alfa
TRU, SLE (*systemic lupus erythematodes*) — toczeń rumieniowaty układowy
WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia
XDR (*extensively drug-resistant*) — zjawisko rozszerzonej oporności na leki
- ### Leki przeciwprątkowe
- | | |
|-----------|--|
| INH | izoniazyd lub hydrazyd kwasu izonikotynowego |
| RMP | ryfampicyna |
| RMB | ryfabutyna |
| SM | streptomycyna |
| EMB | etambutol |
| PZA | pirazynamid |
| ETA | etionamid |
| Prot | protionamid |
| CS | cykloseryna |
| PAS | kwas paraaminosalicylowy |
| Kan, KM | kanamycyna |
| VM | wiomycyna |
| CAP | kapreomycyna |
| Amika, AM | amikacyna |
- ### Leki przeciwprątkowe — grupa chinolonów
- | | |
|----------|-----------------|
| Oflo | ofloksacyna |
| LewoFlo | lewofloksacyna |
| MoksyFlo | moksyfloksacyna |
| GatyFlo | gatyfloksacyna |

Wprowadzenie

Diagnozowanie gruźlicy oparte na bakteryjnym czynniku etiologicznym ma już ponad 100-letnią historię. Nowoczesna terapia rozpoczęła się jednak dopiero po II wojnie światowej wraz z odkryciem i wprowadzeniem do terapii leków przeciwprątkowych. Przez dziesięciolecia grupy międzynarodowych specjalistów pracowały nad ustaleniem najskuteczniejszych schematów leczenia, a ich wyniki pochodzą z setek tysięcy prac eksperymentalnych na zwierzętach i wynikach leczenia ludzi. Ta dziedzina przestała jednak rozwijać się, a ograniczenia w możliwościach alternatywnej terapii wynikają z braku nowych leków.

Niektóre kierunki rozwijają się jednak dynamicznie. Są to techniki obrazowe, mikrobiologiczne i molekularne metody wykrywania gruźlicy, molekularne dochodzenia epidemiologiczne, możliwość wykrywania utajonego zakażenia prątkami gruźlicy i metody prewencji.

Polscy ftyzjatrzy i pneumonolodzy włączyli się w międzynarodowe badania już w latach 60. XX wieku, podążając za kierunkami wskazywanymi przez WHO, co doprowadziło do usystematyzowania wiadomości o gruźlicy i jej postaciach oraz metodach zapobiegania i diagnostyki. Niniejszy dokument opracowano na podstawie obszernych doświadczeń polskich specjalistów z uwzględnieniem wiedzy zawartej w schematach rekomendowanych przez ekspertów międzynarodowych. W przypadku gruźlicy wiele badań przeprowadzono dawno temu bez wykorzystania obecnie uznanych metod naukowych z zastosowaniem placebo i podwójnie ślepej próby itp. Z przyczyn etycznych badania te nie mogą być powtórzone według protokołów nowoczesnego eksperymentu, tak jak to ma miejsce w innych chorobach zakaźnych.

Polskie Towarzystwo Chorób Płuc postanowiło opracować zalecenia dotyczące zasad diagnostyki, leczenia i zapobiegania gruźlicy. Przygotował je interdyscyplinarny zespół, w skład którego wchodził pneumonolog, pediatry, mikrobiolog, immunolog i patomorfolog. Podstawą tworzenia tego dokumentu była EBM. Zalecenia sformułowano na podstawie najnowszych wyników badań naukowych, rzetelnie oceniających przydatność metod diagnostycznych, terapeutycznych i profilaktycznych w praktyce klinicznej, z określeniem siły i jakości dowodów naukowych (tab. 1). Opisując zalecenia, kierowano się wskaźnikami epidemiologicznymi w Polsce oraz dostępnością metod diagnozowania gruźlicy.

Ograniczenia w objętości tekstu nie pozwalają autorom omówić szeroko wszystkich problemów. Mają oni jednak nadzieję, że załączone piśmiennictwo i poszerzona wersja elektroniczna będą niezbędnym uzupełnieniem wiedzy dla lekarzy praktyków wszystkich specjalności, którzy na co dzień spotykają się z problemem gruźlicy, oraz bakteriologów i innego pomocniczego personelu medycznego, który bierze czynny udział w procesie diagnozowania i opieki nad chorym.

Epidemiologia gruźlicy

Według szacunków WHO w 2011 roku na świecie zachorowało na gruźlicę 8,7 mln osób, a zmarło z tego powodu 1,4 mln [1]. W Europie sytuacja epidemiologiczna jest zróżnicowana, od bardzo dobrej w krajach zachodnich (5–15/100 tys.), dobrej w krajach Europy Środkowej (15–30/100 tys.), do złej na Wschodzie (> 60/100 tys.). Polska ze wskaźnikiem zapadalności na gruźlicę wynoszącym w 2011 roku 22,2/100 tys. należy do krajów o średniej zapadalności, ale powoli zbliża

Tabela 1. Kategoryzacja rekomendacji (wg Rekomendacji postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego, Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2010)

Siła zaleceń	Kategoria	Definicje
	A	Mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania
	B	Umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania
	C	Słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania
Jakość dowodów	Kategoria	Definicje
	I	Dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego
	II	Dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji Dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka) Dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami
	III	Dowody oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych

się do grupy z dobrą sytuacją epidemiologiczną [2]. Odsetek chorych ze wznową gruźlicy jest w Polsce wciąż wysoki i wynosi około 12%, co wskazuje na niezadowolającą skuteczność leczenia w naszym kraju [2, 3]. Aktualnie stwierdza się w Polsce około 8 tys. przypadków gruźlicy rocznie (w 2011 r. 8478) [2]. Sytuacja epidemiologiczna jest regionalnie zróżnicowana: od 37/100 tys. w województwie lubelskim do 12,8/100 tys. w województwie wielkopolskim (2011 r.) [2].

Zapadalność na gruźlicę w Polsce wzrasta z wiekiem i blisko połowa chorych jest obecnie w wieku 45–64 lat [2]. Gruźlica u dzieci stanowi niewielki odsetek ogółu zachorowań [2, 3].

Mężczyźni chorują na gruźlicę częściej niż kobiety. W Polsce przewaga chorych mężczyzn nad kobietami w grupie 50.–59. roku życia jest prawie czterokrotna, a w całej populacji ponad dwukrotna (31 v. 14/100 tys. w 2011 r.) [2]. Obcokrajowcy stanowią < 1% wszystkich chorych na gruźlicę [2–4] a osoby osadzone w więzieniach < 3% [2–5]. W ostatnich dekadach wzrasta w Polsce odsetek bezrobotnych wśród tych chorych [5–7].

Gruźlica pozapłucna

Zmiany gruźlicze lokalizują się przede wszystkim w płucach. W Polsce gruźlica płuc stanowi ponad 90% wszystkich zachorowań. Zmiany pozapłucne najczęściej dotyczą opłucnej, a następnie węzłów chłonnych, układu moczopłciowego, kości i stawów [2, 3, 8].

Umieralność

Umieralność z powodu gruźlicy w uprzemysłowionych krajach europejskich jest niższa niż 1/100 tys. [9]. W Polsce pomimo systematycznej poprawy sytuacji epidemiologicznej wskaźnik ten jest większy, w 2011 roku wyniósł 1,5/100 tys. [2]. W ostatnich latach z powodu gruźlicy umarło od 575 do 739 osób [2, 3].

Współistnienie gruźlicy i HIV

W Polsce współistnienie zakażenia prątkiem gruźlicy i HIV jest rzadkie [10]. W 2011 roku gruźlica była chorobą wskaźnikową u 26 chorych na HIV/AIDS [2].

Lekooporność

W społeczeństwie polskim wśród ogółu chorych na gruźlicę utrzymuje się niski odsetek przypadków zakażonych prątkami opornymi na leki. W 2011 roku oporność na INH i RMP była stwierdzana u 0,8% chorych ze znanym wynikiem lekowrażliwości (tj. spośród 89,5% przypadków z dodatnim wynikiem posiewu) [2].

Piśmiennictwo:

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2012. World Health Organization, Geneva 2012.
2. Korzeniewska-Koseła M. (red.). Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2011 roku. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa 2012.
3. Korzeniewska-Koseła M. (red.). Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2010 roku. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa 2011.
4. Korzeniewska-Koseła M. (red.). Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2009 roku. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa 2010.
5. Korzeniewska-Koseła M. Gruźlica w Polsce — czynniki sukcesu leczenia. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75 (supl. 2): 1–104.
6. Miller M., Mastalerz J., Szczuka I., Piasecki Z., Zielińska B. Wpływ wybranych czynników socjalno-bytowych na występowanie i przebieg gruźlicy w Polsce. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1996; 64: 253–260.
7. Jagodziński J., Zielonka T.M., Błachnio M. Status społeczno-ekonomiczny i czas trwania objawów u mężczyzn chorych na gruźlicę leczonych w Mazowieckim Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruźlicy w Otwocku. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80: 533–540.
8. Solovic I., Jonsson J., Korzeniewska-Koseła M. i wsp. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union. *Euro Surveill.* 2013; 18: pii = 20432.
9. Loddenkemper R. *European lung white book*. ERSJ Ltd 2003.
10. Podlasin R., Cholewińska G., Horban A. i wsp. Opportunistic infection and other AIDS-defining illnesses in Poland in 2002. *HIV AIDS Rev.* 2003; 2: 109–114.

Biologia prątka gruźlicy

Mykobakterie łączą w sobie cechy bakterii i grzybów. Należą one do grzybobakterii — rodziny *Mycobacteriaceae* (z greckiego *myces* — grzyb, *bacterium* — pałeczka). Są one spokrewnione z promieniowcami (*Actinomyces*) i maczugowcami (*Corynebacterium*) [1]. W języku polskim przyjęto nazywać je prątkami. Są to bakterie tlenowe, wolno rosnące, bez zdolności do poruszania i niewytwarzające form przetrwalnikowych [2]. Prątki są bogate w substancje tłuszczowe, wykazują cechę kwasooporności w barwieniu fuksyną karbolową, barwią się również fluorochromami, ale nie metodą Grama [2]. Charakteryzują się polimorfizmem i mają duże wymagania wzrostowe. W zakażonych tkankach ludzi i zwierząt występują w postaci cienkich laseczek, na pożywkach przybierają formy kokoidalne, rozgałęzione lub w postaci sznurów [2]. Nie są wyposażone w rzęski ani otoczki, nie wytwarzają toksyn. W środowisku zewnętrznym, a także w organizmie człowieka lub zwierzęcia prątki gruźlicy mogą przeżywać w postaci latentnej przez wiele miesięcy, a nawet lat [3]. Prątki patogenne dla ludzi i zwierząt określa się jako *Mycobacterium tuberculosis complex*. W skład tej grupy prątków wchodzi 6 gatunków: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, atenuowany szczep *Mycobacterium bovis* BCG, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canettii* i *Mycobacterium caprae*. Prątki te wywołują gruźlicę nie tylko u ludzi, ale też u wielu gatunków zwierząt hodowlanych i dziko żyjących [4].

Charakterystyczną cechą prątków jest ich wolny wzrost. Czas generacji prątków gruźlicy w optymalnych warunkach hodowlanych wynosi około 18 godzin [5]. Prątki hodowane z materiałów diagnostycznych rosną bardzo powoli (6–10 tygodni). Kolonie mogą być widoczne gołym okiem po około 2–4 tygodniach. Prątki patogenne rosną tylko na pożywkach wzbogaconych białkiem zwierzęcym. W barwieniu metodą Ziehl-Neelsena (Z-N) wykazują cechę kwasooporności. Nazwa „prątki kwasooporne” (ang. *acid fast bacilli*, w skrócie AFB) dla całego rodzaju *Mycobacterium* jest ściśle związana z brakiem reakcji odbarwienia za pomocą kwaśnego alkoholu komórek zabarwionych uprzednio fuksyną. Prątki wykazują również szczególną oporność na wiele powszechnie stosowanych inhibitorów, środków dezynfekcyjnych, antybiotyków i innych leków [6]. W porównaniu z innymi gatunkami bakterii odznaczają się opornością na wiele czynników destrukcyjnie wpływających na komórki żywych organizmów, takie jak kwasy, zasady lub detergenty. Są odporne na wysuszenie i mogą bez aktywnego metabolizmu przeżywać wiele lat. Przyczyną tej oporności jest duża zawartość lipidów w komórce, co powoduje hydrofobowy charakter ich ściany komórkowej [7]. Ogranicza to penetrację wodnych roztworów inhibitorów do wnętrza komórki. Prątki wykazują wrażliwość na działanie niektórych czynników chemicznych i fizycznych, takich jak wysoka temperatura i promieniowanie ultrafioletowe [8].

Piśmiennictwo:

1. Virella G. Mikrobiologia i choroby zakaźne. Urban & Partner, Wrocław 2000.
2. Zwolska Z. Diagnostyka mikrobiologiczna gruźlicy i mykobakterioz. W: Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Med. Prakt. Kraków 2005: 507–509.
3. Ghosh J., Larsson P., Singh B. i wsp. Sporulation in mycobacteria. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009; 106: 10781–10786.
4. Zwolska Z. Identyfikacja głównych patogenów z rodzaju *Mycobacterium*. W: Milanowski J., Błędowski J. (red.). Postępy pulmonologii i alergologii. Wojewódzka Przychodnia Przeciwgruźlicza, Lublin 1996: 153–166.
5. Zwolska Z., Augustynowicz-Kopeć E. Diagnostyka mikrobiologiczna chorób dróg oddechowych. W: Antczak A. (red.). Wielka interna t.w. Pulmonologia. Medical Tribune Polska, Warszawa t. 4, 2010: 16–22.
6. Zwolska Z. Współczesne problemy diagnostyki mikrobiologicznej gruźlicy. Med. Dypł. 2005; 14 (supl. 1): 49–55.
7. Glickman M.S., Jacobs W.R. Microbial pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis*: dawn of a discipline. Cell 2001; 104: 477–485.
8. Zwolska Z. Znaczenie dezynfekcji powietrza w zapobieganiu transmisji gruźlicy w placówkach medycznych. Zakażenia 2006; 5, 6: 92–97.

Patogeneza gruźlicy

Do zakażenia prątkami gruźlicy dochodzi najczęściej drogą wziewną. Prątki znajdujące się w kropelkach wykrztuszonej płwociny unoszą się

w powietrzu i wysychają, tworząc tak zwane „jądra kropielek”. Te małe zakaźne cząsteczki są wdychane przez człowieka do dróg oddechowych [1, 2]. Najmniejsze zakażone cząstki o średnicy poniżej 5 μm mogą docierać do pęcherzyków płucnych. Obecne w dystalnych drogach oddechowych makrofagi fagocytują zainhalowane prątki [1].

Ryzyko zakażenia prątkiem gruźlicy jest tym większe, im więcej zakażonych jąder kropielek zawieszonych jest w powietrzu, co wiąże się z bliskim i częstym kontaktem z chorym prątkującym [2]. Ryzyko zachorowania na gruźlicę prawdopodobnie wiąże się również z osobniczymi właściwościami makrofagów płucnych [1–4]. Jeśli makrofagom uda się doprowadzić do zabicia drobnoustroju, wówczas nie dochodzi do zakażenia [1, 2]. Prątki mogą jednak intensywnie mnożyć się wewnątrz komórek fagocytujących, powodując ich rozpad i uwolnienie licznych bakterii. Dochodzi wówczas do rozsiewu prątków drogami krwionośnymi i chłonnymi [2]. U bardzo wrażliwych osobników, szczególnie u małych dzieci, może dojść do rozsianych postaci gruźlicy o ciężkim przebiegu.

Makrofag zakażony prątkiem gruźlicy uwalnia liczne cytokiny, z których najważniejszymi są $\text{TNF}\alpha$ oraz interleukiny: IL-12, IL-18, IL-23 i IL-27 [1]. Pobudzają one inne komórki do produkcji $\text{INF}\gamma$ [1]. Uwolnione chemokiny i $\text{TNF}\alpha$ powodują nagromadzenie wielu komórek zapalnych, w tym również limfocytów, makrofagów i komórek dendrytycznych w miejscu rozwoju zapalenia. Makrofagi i inne komórki żerne (w tym komórki dendrytyczne) mają zdolność przetwarzania antygenów i ich prezentacji limfocytom łącznie z antygenami zgodności tkankowej, cząsteczką CD1^+ oraz dodatkowymi czynnikami pobudzającymi odpowiedź immunologiczną [1, 5]. Komórki dendrytyczne w okolicznych węzłach chłonnych prezentują limfocytom antygeny prątków [1]. Uczulone limfocyty odgrywają zasadniczą rolę w odporności przeciw prątkom gruźlicy. Najważniejsze w tym procesie są limfocyty CD4^+ typu Th1, które wydzielają $\text{INF}\gamma$ i IL-2. Interferon gamma jest cytokiną odpowiedzialną za zwiększenie zdolności makrofagów do zabicia prątków [1, 5]. Uczulone są również limfocyty CD8^+ , które wydzielają $\text{INF}\gamma$, ale ich główną rolą jest zabijanie własnych komórek (np. makrofagów), które nieskutecznie niszczą bakterie [6]. W obronie przeciwgruźliczej uczestniczą także limfocyty gamma/delta, wydzielające $\text{INF}\gamma$ i mogące odpowiadać na antygeny prezentowane bez udziału antygenów zgodności tkankowej oraz komórki NK (naturalni zabójcy), które wraz z limfocytami CD8^+ biorą udział w zabijaniu komórek nieskutecznie niszczących prątki. Odmienną rolę odgrywają komórki regulu-

jące. Ich zadaniem jest hamowanie nadmiernych odczynów immunologicznych [7].

Rozwój odpowiedzi immunologicznej trwa około 4–6 tygodni od zakażenia prątkiem gruźlicy. Prątki przestają się wówczas namnażać w miejscach, do których dotarły w okresie rozsiewu i zostają uwięzione w ziarniniakach gruźliczych. W tworzeniu ziarniniaka odgrywają rolę makrofagi i wydzielany przez nie TNF α [1]. We wnętrzu ziarniniaka może dojść do martwicy serowatej, w której znajdują się rozpadłe komórki. Wokół martwicy widoczne są komórki nabłonkowe (aktywne makrofagi), wśród których mogą występować również komórki olbrzymie Langhansa, powstające ze złączania się komórek nabłonkowych. Ziarniniaki otoczone są wałem limfocytów, a bardziej obwodowo widoczne są fibroblasty [5].

Prątki znajdujące się w ziarniniaku mają osłabiony metabolizm i często określa się je jako uśpione [8]. Mogą one przetrwać w tej postaci przez całe życie człowieka bądź też uaktywnić się w okresie spadku odporności [2]. U większości osób zakażonych prątkiem gruźlicy nie dochodzi do rozwoju choroby, a jedynym objawem przebytego zakażenia jest dodatni odczyn tuberkulinowy. Bezpośrednio po zakażeniu choruje na gruźlicę około 5% zakażonych (jest to tak zwana gruźlica pierwotna), a kolejne 5% może zachorować w późniejszym okresie (gruźlica popierwotna) [1, 2]. Pierwotna postać choroby najczęściej przebiega z wytworzeniem zespołu pierwotnego, czyli zmiany w płucu i w okolicznych węzłach chłonnych. Proces ten może postępować będąc przyczyną miejscowych powikłań lub cofnąć się z pozostawieniem ogniska zwłóknienia bądź zwapnienia [2, 5]. Gruźlica popierwotna przebiega najczęściej w postaci zmian naciekowo-jamistych w górnych partiach płuc. Może do nich dojść w wyniku reaktywacji ognisk powstałych po zakażeniu pierwotnym lub na skutek powtórnego zakażenia prątkami gruźlicy [9, 10]. Rzadziej dochodzi do rozwoju zmian pozapłucnych, przede wszystkim w wyniku reaktywacji ognisk powstałych przy rozsiewie prątków w przebiegu zakażenia pierwotnego [2].

Częstość zachorowania, zarówno bezpośrednio po zakażeniu, jak i w późniejszym okresie, może być znacznie większa w przypadkach wrodzonych lub nabytych zaburzeń odporności [11, 12]. Należą do nich między innymi rzadkie zaburzenia genetyczne osi IL-12–IFN γ [13, 14] oraz inne choroby, w których dochodzi do zmniejszenia liczby lub uszkodzenia funkcji limfocytów. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na gruźlicę jest zakażenie HIV [1, 2]. Do przejścia utajonego zakażenia prątkiem w aktywną gruźlicę może również

dojść w przebiegu leczenia immunosupresyjnego. Należy tu wymienić przede wszystkim podawanie glikokortykosteroidów, leków cytotoredukcyjnych, a zwłaszcza preparatów anty-TNF [15].

Piśmiennictwo:

1. Eley B.S., Batty D.W. The basic immunology of tuberculosis. W: Schaaf H.S., Zumla A.I. (red.). Tuberculosis a comprehensive clinical reference. Saunders, Europe 2009: 75–86.
2. Maher D. The natural history of Mycobacterium tuberculosis infection in adults. W: Schaaf H.S., Zumla A.I. (red.). Tuberculosis a comprehensive clinical reference. Saunders, Europe 2009: 129–132.
3. Rowińska-Zakrzewska E. Patogeneza gruźlicy. W: Rowińska-Zakrzewska E. (red.). Gruźlica w praktyce lekarskiej. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2000: 49–60.
4. Ogus A.C., Yoldas B., Ozdenir T. i wsp. The Arg753Gln polymorphism of the human Toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease. Eur. Respir. J. 2004; 23: 219–223.
5. Bezuidenhout J., Schneider J.W. Pathology and pathogenesis of tuberculosis. W: Schaaf H.S., Zumla A.I. (red.). Tuberculosis a comprehensive clinical reference. Saunders, Europe 2009: 117–128.
6. Lazarevic V., Flynn J.A. CD8⁺T cells in tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 1116–1121.
7. Sharma P.K., Saha P.K., Singh A., Sharma S.K., Ghosh B., Mitra D.K. FoxP3⁺ regulatory T cells suppress effector T-cell function at pathologic site in miliary tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009; 179: 1061–1070.
8. Cardona P.J., Ruiz-Manzano J. On the nature of mycobacterium tuberculosis-latent bacilli. Eur. Respir. J. 2004; 24: 1044–1051.
9. Caminero J.A., Pena M.J., Campos-Herrero M.I. i wsp. Exogenous reinfection with tuberculosis on a European island with a moderate incidence of disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 717–720.
10. Dobler C.C., Crawford A.B., Jelfs P.J., Gilbert G.L., Marks G.B. Recurrence of tuberculosis in a low-incidence setting. Eur. Respir. J. 2009; 33: 160–167.
11. Newport M.J., Nejentsev S. Genetics of susceptibility to tuberculosis in humans. Monaldi Arch. Chest Dis. 2004; 61: 102–111.
12. Cooke G.S., Campbell S.J., Sillah J. i wsp. Polymorphism within the interferon-gamma/receptor complex is associated with pulmonary tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: 339–343.
13. Bellamy R. Interferon- γ and host susceptibility to tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167: 946–947.
14. Bellamy R. Genetic susceptibility to tuberculosis in human populations. Thorax 1998; 53: 588–593.
15. Winthrop K.L., Yamashita S., Beekmann S.E., Polgreen P.M. Mycobacterial and other serious infections in patients receiving anti-tumor necrosis factor and other newly approved biologic therapies: case finding through the Emerging Infections Network. Clin. Infect. Dis. 2008; 46: 1738–1740.

Rozpoznanie zakażenia prątkiem gruźlicy

Rekomendacja 1

Do rozpoznawania zakażenia prątkiem gruźlicy, szczególnie w populacji nieszczepionej BCG stosuje się OT [AI]

Próba tuberkulinowa to naciek komórkowy, który powstaje u osób uczulonych na antygeny prątków w miejscu śródskórnego wstrzyknięcia tuberkuliny, czyli oczyszczonego przesączu z hodowli prątków gruźlicy. Tuberkulina jest mieszaniną antygenów występujących u wszystkich gatunków prątków z grupy *Mycobacterium tuberculosis*

complex, w tym także prątków niegruźliczych oraz atenuowanych prątków *Mycobacterium bovis* wchodzących w skład szczepionki BCG. Naciek powstaje tylko u osób posiadających komórki układu odpornościowego uczulone na antygeny zawarte w tuberkulinie. Jest on pośrednim dowodem na zakażenie prątkiem [1].

Dodatni wynik próby tuberkulinowej może być następstwem krzyżowych reakcji pomiędzy obecnymi w tuberkulinie antygenami prątka gruźlicy a antygenami niepatogennych prątków rozpowszechnionych w środowisku. W populacji szczepionej przeciw gruźlicy dodatni wynik OT może być wywołany odpowiedzią anamnesticzną na antygeny zawarte w szczepie BCG. Kilka tygodni po szczepieniu żywymi szczepionkami przeciwbakteryjnymi i przeciwwirusowymi (np. odra, świnka, różyczka, żółta febra) odczyn tuberkulinowy może być fałszywie ujemny. Wiele innych czynników, takich jak sarkoidoza, schorzenia ogólnoustrojowe o ciężkim przebiegu, nowotwory, choroby zakaźne (szczególnie odra, ospa, różyczka, AIDS), leczenie immunosupresyjne lub cytostatyczne, a także przewlekła choroba nerek, może osłabiać odpowiedź na tuberkulinę [2].

Próbę tuberkulinową u noworodków i niemowląt należy wykonać metodą śródskórnego wstrzyknięcia 0,05 ml tuberkuliny zawierającej 5 jednostek PPD lub 2 jednostki tuberkuliny RT23 (ilości równoważne). U dzieci > 1. roku wstrzykuje się śródskórną 0,1 ml tuberkuliny. Średnicę nacieku powstałego w miejscu wstrzyknięcia, z pominięciem rumienia, należy zmierzyć w poprzek przedramienia po 48–72 godzinach. Wynik należy podać w milimetrach [1, 2]. Badanie powinno być wykonane przez odpowiednio przeszkoloną osobę, gdyż często obserwowano błędy techniczne przy jego wykonaniu i duże różnice w odczytach.

Rekomendacja 2

U osoby bez zaburzeń odporności za dodatni wynik próby tuberkulinowej należy uznać wynik ≥ 10 mm [AIII]

Im większa jest średnica nacieku powstałego po śródskórnym wstrzyknięciu tuberkuliny, tym większe jest prawdopodobieństwo zakażenia *M. tuberculosis*. Zgodnie z rekomendacjami ATS, w zależności od badanej grupy osób, za dodatni wynik można uznać OT o średnicy ≥ 15 mm, ≥ 10 mm lub ≥ 5 mm [3]. Im wyższą średnicę odczynu przyjmuje się za wynik dodatni, tym wyższa jest swoistość i niższa czułość testu. W Polsce za wynik

dodatni w ogólnej populacji uznaje się wartość ≥ 10 mm [4]. Interpretację wyniku próby tuberkulinowej u osób badanych z powodu kontaktu z chorym prątkującym oraz definicję konwersji OT podano w rozdziale „Ryzyko zachorowania po zakażeniu i chemioprophylaktyka”.

Trudności w interpretacji wyniku próby tuberkulinowej powoduje efekt wzmocnienia (*booster effect*) [5]. Polega on na uzyskaniu przy kolejnym podaniu tuberkuliny dodatniego wyniku odczynu, który niedawno był ujemny. Jest to spowodowane odpowiedzią anamnesticzną, czyli wtórnie indukowaną przez komórki pamięci immunologicznej po ponownym kontakcie z antygenami prątka zawartymi w tuberkulinie.

Rekomendacja 3

Nie zaleca się wykonywania OT w celu rozpoznawania czynnej gruźlicy z powodu jej niskiej czułości i swoistości [AIII]

Ujemny wynik OT nie wyklucza utajonego zakażenia ani nawet czynnej gruźlicy, szczególnie u osób w immunosupresji [1, 2]. W przebiegu aktywnej gruźlicy istnieje kompartmentalizacja komórkowej odpowiedzi immunologicznej, która polega na przesunięciu komórek układu odpornościowego (głównie limfocytów T) z krwi obwodowej do miejsca, w którym toczy się proces chorobowy. Może być to przyczyną ujemnego wyniku próby u chorych na ciężkie postaci gruźlicy, sarkoidozę, chorobę nowotworową [2].

Rekomendacja 4

W diagnostyce utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy u dorosłych i dzieci powyżej 5. roku życia, bez zaburzeń odporności, zaleca się stosowanie testów IGRA lub OT [AIII]

Rekomendacja 5

W diagnostyce zakażenia prątkiem gruźlicy u dzieci poniżej 5. roku życia zaleca się wykonanie OT i IGRA. Dodatni wynik jednego z testów upoważnia do rozpoznania zakażenia prątkiem gruźlicy. Ujemny wynik obu testów nie wyklucza ani utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy, ani gruźlicy aktywnej [AIII]

Nowe testy diagnostyczne do wykrywania zakażenia prątkiem gruźlicy IGRA są oparte na ocenie wytwarzania $INF\gamma$ przez limfocyty krwi obwodo-

wej pobudzone antygenami prątka gruźlicy [6, 7]. Testy te bazują na rekombinowanych antygenach *M. tuberculosis* ESAT-6 i CEP-10.

Antygeny te są kodowane przez geny regionu RD1, który nie występuje u prątków szczepu BCG ani u większości prątków niegruźliczych z wyjątkiem *M. szulgai*, *M. marinum* i *M. kansasii* [7]. Zaletami testów z antygenami ESAT-6 i CEP-10 jest brak reakcji z prątkami BCG oraz z większością prątków środowiskowych co znacząco zwiększa ich swoistość [7].

Opracowano dwa rodzaje testów różniące się metodyką wykonania:

- test polegający na ocenie metodą ELISA ilości uwalnianego INF γ w krótkotrwałych hodowlach komórek pełnej krwi badanej osoby po stymulacji swoistymi antygenami prątka gruźlicy (Quantiferon-TB Gold),
- test polegający na policzeniu u osoby badanej komórek z krwi obwodowej produkujących INF γ po swoistej stymulacji antygenami prątka gruźlicy metodą ELISPOT (T-Spot TB) [8].

Zaletami testów IGRA w porównaniu z OT jest większa obiektywność metody, zarówno wykonania, jak i odczytu wyniku, możliwość oceny ilościowej, częstego powtarzania bez wywołania wzmocnienia i jednorazowa wizyta chorego [9]. Pożądane jest więc wykorzystanie testów IGRA w diagnostyce utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy. Wyjątek stanowią dzieci poniżej 5. roku życia, u których czułość testów jest niska [10, 11]. Test T-SpotTB wykazywał większą czułość u osób zakażonych HIV, co można tłumaczyć faktem, że do jego wykonania używa się stałej liczby limfocytów chorego, co uniezależnia wyniki bezwzględnej liczby limfocytów we krwi [12]. Ograniczeniami IGRA w stosunku do próby tuberkulinowej są wyższa cena, konieczność posiadania odpowiedniego sprzętu oraz przeszkolonego i doświadczonego personelu.

W polskiej populacji, ze względu na powszechne szczepienia BCG, testy IGRA są bardziej swoiste niż próba tuberkulinowa [13].

Rekomendacja 6

Jeśli test IGRA jest wykonany po próbie tuberkulinowej, to pobranie krwi do testu powinno nastąpić najpóźniej w dniu odczytu próby [AII]

Tuberkulina zawiera również antygeny ESAT-6 i CFP-10, które mogą wpływać na wyniki IGRA, jeśli zostanie on wykonany w krótkim odstępie czasu po wykonaniu testu OT [14]. Z tego względu krew do badania uwalniania INF γ powinna być

pobrana najpóźniej w dniu odczytu próby tuberkulinowej [15].

Rekomendacja 7

W przypadku odmiennych wyników próby tuberkulinowej i testu IGRA u osób bez zaburzeń odporności rozpoznanie utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy należy oprzeć na wyniku IGRA [AII]

Wyniki OT i IGRA mogą być niezgodne [16]. Nie wszystkie przyczyny rozbieżnych wyników tych testów można wytłumaczyć szczepieniem BCG lub ekspozycją na prątki niegruźlicze. U osób w immunosupresji testy IGRA są bardziej czułe niż OT. W populacji ogólnej swoistość IGRA jest wyższa niż OT, stąd w przypadku niezgodności rozpoznanie zakażenia prątkiem powinno opierać się na wyniku IGRA [16]. Wykorzystanie kombinacji obu testów poprawia czułość, ale równocześnie zmniejsza swoistość [16].

Rekomendacja 8

Aby uzyskać wiarygodny wynik testu IGRA, należy zadbać o odpowiednie pobranie i transport krwi, właściwe wykonanie testu oraz prawidłową interpretację wyniku [AI]

Limfocyty krwi obwodowej produkujące INF γ w odpowiedzi na swoistą stymulację są bardzo wrażliwe na czynniki zewnętrzne. Z tego powodu sposób pobrania, przechowywania i transportu krwi, czas inkubacji, warunki wirowania oraz przechowywania nadsącza muszą być ściśle przestrzegane, zgodnie z zaleceniami producentów testów.

Krew po pobraniu powinna być dokładnie wymieszana i w ciągu kilku godzin od pobrania przeniesiona do inkubatora i umieszczona w temperaturze 37°C, w pozycji pionowej, z korkami skierowanymi ku górze. Do czasu inkubacji krew należy przechowywać w temperaturze pokojowej. Probówek z krwią nie wolno zamrażać ani przechowywać w lodówce. Krew należy niezwłocznie przekazać do miejsca wykonania badania przez poinstruowanego kuriera. Odczyt wyniku IGRA oraz jego interpretacja w odniesieniu do kontroli dodatniej i ujemnej powinny być wykonywane przez wykwalifikowany personel, z zachowaniem zasad dobrej praktyki laboratoryjnej. Wszelkie odstępstwa od prawidłowej techniki wykonania testów mogą znacząco wpłynąć na wynik badania.

Piśmiennictwo:

- Menzies D., Schwartzman K., Pai M. Immune-based tests for tuberculosis. W: Schaaf H.S., Zumla A. (red.). Tuberculin a comprehensive clinical reference. Saunders, Europe 2009: 179–196.
- Chadha V.K., Challu V.K. The tuberculin skin test W: Scharma S.K. (red.). Tuberculosis, 2nd ed. Jaypee Brothers Med. Pub. in New Delhi 2009: 173–185.
- American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 4/2 S221–S247.
- Jakubowiak W., Korzeniewska-Kosela M., Kuś J. i wsp. Podręcznik gruźlicy — zalecenia Narodowego Programu Zwalczenia Gruźlicy. IGIChP, Warszawa 2001.
- Menzies R., Vissandjee B., Rocher I., Germain Y St. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. Ann. Intern. Med. 1994; 120: 190–198.
- Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann. Intern. Med. 2007; 146: 340–354.
- van Ingen J., de Zwaan R., Dekhuijzen R., Boeree M., van Soolingen D. Region of difference 1 in nontuberculous Mycobacterium species adds a phylogenetic and taxonomical character. J. Bacteriol. 2009; 191: 5865–5867.
- Diel R., Goletti D., Ferrara G. i wsp. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Eur. Respir. J. 2011; 37: 88–99.
- Mazurek G.H., Jereb J., Vernon A., LoBue P., Goldberg S., Castro K. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection — United States, 2010. MMWR Recomm. Rep. 2010; 59 (RR 5): 1–25.
- Sun L., Xiao J., Miao Q. i wsp. Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2011; 63: 165–173.
- Kampmann B., Whittaker E., Williams A. i wsp. Interferon-gamma-release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. Eur. Respir. J. 2009; 33: 1374–1382.
- Jones S., de Gijzel D., Wallach F.R., Gurtman A.C., Shi Q., Sacks H. Utility of QuantiFERON-TB Gold in-tube testing for latent TB infection in HIV-infected individuals. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2007; 11: 1190–1195.
- Kuś J., Demkow U., Lewandowska K. i wsp. Ocena częstości występowania zakażenia prątkiem gruźlicy w populacji województwa mazowieckiego na podstawie wyniku testu mierzącego uwalnianie interferonu gamma po stymulacji swoistymi antygenami ESAT-6 i CFP-10. Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 79: 407–418.
- van Zyl-Smit R.N., Pai M., Pehrah K. i wsp. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009; 180: 49–58.
- Dinnes J., Deeks J., Kunst H. i wsp. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. Health Technol. Assess. 2007; 11: 1–196.
- Nienhaus A., Schablon A., Diel R. i wsp. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent TB infection — analysis of discordant results, when compared to the tuberculin skin test. PLoS One 2008; 3: e2665. doi: 10.1371/journal.pone.0002665.

Ryzyko zachorowania po zakażeniu i chemioprophylaktyka

Ryzyko zachorowania na gruźlicę po zakażeniu zależy od czasu, jaki upłynął od kontaktu z prątkiem, wieku osoby zakażonej, chorób współistniejących, stosowanych leków wpływających na układ odpornościowy i od czynników genetycznych (tab. 1) [1]. Największe ryzyko zachorowania na gruźlicę występuje w ciągu 2 lat od zakażenia i jest ono około 10 razy wyższe niż u osób, które przeżyły zakażenie przed wielu laty [2]. Szczegół-

Tabela 1. Czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na gruźlicę [1]

Czynnik	OR* lub RR**
Zakażenie HIV z dodatnim wynikiem OT	50–110
Chorzy na AIDS	110–170
Przeszczepienia narządów (leczenie immunosupresyjne)	20–74
Pylica krzemowa	30
Przewlekła choroba nerek/hemodializy	10–25
Leczenie anty-TNF	1,5–17
Nowotwory układu krwiotwórczego (białaczki, chłoniaki)	16
Rak płuca lub w obrębie głowy i szyi	2,5–6,3
Wiek < 5 lat	2–5
Kortykosteroidy (> 15 mg/d. prednizonu > 2–4 tyg.)	4,9
Cukrzyca	2–3,6
Alkoholizm	3
Nikotynizm	2–3
Niskie BMI	2,0–2,6
Gastrektomia	2,5

* OR iloraz szans dla badań retrospektywnych; ** RR względne ryzyko dla badań prospektywnych; objaśnienia skrótów w indeksie

nie narażone na rozwój choroby i ciężkie krwiopochodne postaci gruźlicy są dzieci poniżej 5. roku życia i osoby z obniżoną odpornością.

Szczególnie zakażni są chorzy z dodatnimi wynikami badania bakterioskopowego płwociny, popłuczyn żołądkowych lub oskrzelowo-pęcherzykowych, a także chorzy z widocznymi w badaniu radiologicznym płuc jamami (tzw. przypadki wskaźnikowe).

Rekomendacja 1

Przy wykryciu zakażenia prątkiem gruźlicy u dziecka poniżej 5 lat lub przy podejrzeniu gruźlicy pierwotnej zaleca się poszukiwanie chorego, który był źródłem zakażenia (przypadek wskaźnikowy), w miejscach o dużym ryzyku zakażenia (szkoła, przedszkole, dom dziecka) [AIII]

Wśród osób mających bliski kontakt z chorym obficie prątkującym, z dodatnim wynikiem bakterioskopii płwociny, odsetek zakażonych wynosi $\geq 10\%$. Ryzyko zakażenia przez chorego na gruźlicę z dodatnim wynikiem posiewu, ale z ujemnym wynikiem bakterioskopii płwociny jest 5–10 razy mniejsze.

Rekomendacja 2

Chorego na gruźlicę płuc lub krtani można uznać za niezakaźnego po co najmniej dwóch tygodniach standardowego leczenia przeciwprątkowego, jeśli nastąpiła poprawa kliniczna i nie podejrzewa się gruźlicy wielolekoopornej [AII]

Rekomendacja 3

Po wykryciu chorego prątkującego w pierwszej kolejności zalecane jest zbadanie osób z kontaktu zgłaszających objawy choroby, chorych w immunosupresji i dzieci poniżej 5 lat [AIII]

Badanie osób mających kontakt z chorym na gruźlicę jest formą aktywnego rozpoznawania choroby i rozpoczyna się od osób najbardziej narażonych na zachorowanie. Dotyczy to w szczególności osób, które mieszkają z chorym prątkującym lub które przebywają z nim w kontakcie przez dłuższy czas, na przykład w więzieniu, w domu opieki czy nawet w czasie dłuższego lotu samolotem lub dłuższej jazdy w zamkniętym samochodzie. Przyjmuje się arbitralnie, że badanie osób z kontaktu jest uzasadnione, jeżeli styczność z chorym z dodatnim wynikiem bakterioskopii płwociny trwała łącznie co najmniej 8 godzin, a jeśli dodatkowo były tylko posiewy, to co najmniej 40 godzin. Wyjątkiem od arbitralnego ustalenia istotnego czasu narażenia są sytuacje, w których doszło do krótkiej, ale bardzo intensywnej ekspozycji, jak u personelu medycznego podczas reanimacji prątkującego chorego. W pierwszej kolejności badanie to powinno dotyczyć dzieci poniżej 5 lat, osób mających objawy choroby i szczególnie podatnych na zakażenie, na przykład w immunosupresji.

Rekomendacja 4

U osób, które miały kontakt z chorym prątkującym i mają objawy choroby zaleca się ocenę kliniczną, wykonanie testu IGRA lub OT, badania radiologiczne klatki piersiowej i badania mikrobiologiczne płwociny [AIII]

W czasie pierwszego badania osób o największym ryzyku zachorowania na gruźlicę należy zebrać wywiad oraz wykonać test IGRA lub OT i niezależnie od wyniku testów badanie radiologiczne klatki piersiowej [3, 4]. Jeśli u osoby, która miała kontakt z chorym prątkującym stwierdza się objawy przemawiające za gruźlicą, konieczne jest, bez względu na obraz radiologiczny i wynik OT lub IGRA, co najmniej dwukrotne badanie bakteriolo-

giczne płwociny. Należy także zwracać uwagę na objawy gruźlicy pozapłucnej, szczególnie u dzieci i u osób zakażonych HIV.

Rekomendacja 5

U osób, które miały kontakt z chorym prątkującym i są szczególnie zagrożone zachorowaniem na gruźlicę (małe dzieci, osoby zakażone HIV i inne osoby ze zmniejszoną odpornością) po wykluczeniu gruźlicy, bez względu na wynik IGRA lub OT, należy zastosować chemioprophylaktykę [AIII]

Dzieci poniżej 16 lat, które miały bliski kontakt z chorym na gruźlicę i osoby o największym ryzyku zachorowania na gruźlicę powinny być również zbadane bezpośrednio po wykryciu przypadku wskaźnikowego (chorego prątkującego, z którym miały kontakt). Wskazane jest wówczas wykonanie IGRA lub OT, a u osób z dodatnim wynikiem testu (testów) również badanie radiologiczne klatki piersiowej.

U dzieci < 16. roku życia i u osób z grup wysokiego ryzyka zachorowania na gruźlicę, po kontakcie z chorym prątkującym, po wykluczeniu u nich zachorowania na gruźlicę, w przypadku dodatniego wyniku OT lub IGRA należy rozpocząć chemioprophylaktykę.

Rekomendacja 6

Nie zaleca się wykonywania OT u osób z kontaktu, które w przeszłości chorowały na gruźlicę lub miały dodatni wynik OT [AII]

Rekomendacja 7

Osoby o mniejszym ryzyku zachorowania na gruźlicę bada się tylko raz — po 8 tygodniach od ostatniego kontaktu z chorym. W tych przypadkach zaleca się wykonanie IGRA lub OT. U osób z dodatnim wynikiem testu zaleca się badanie radiologiczne klatki piersiowej [AIII]

Osoby poniżej 35 lat z dodatnim wynikiem IGRA lub OT, po wykluczeniu aktywnej gruźlicy, są kandydatami do leczenia profilaktycznego. U osób z kontaktu, które przebyły gruźlicę albo miały w przeszłości dodatni wynik OT lub IGRA, wykonuje się jedynie badanie radiologiczne.

Rekomendacja 8

U noworodka urodzonego przez matkę z gruźlicą rozpoznaną w okresie okołoporodowym, nie-

zwłocznie po wykluczeniu gruźlicy wrodzonej, badaniami mikrobiologicznymi i morfologicznymi łożyska zaleca się chemioprophylaktykę INH przez 6 miesięcy, a następnie wykonanie szczepienia BCG [AIII]

Największe ryzyko zakażenia prątkiem gruźlicy u noworodka występuje wówczas, gdy gruźlica u matki jest wykryta dopiero w okresie okołoporodowym. Jeśli skuteczne leczenie przeciwprątkowe rozpoczęto co najmniej 2–3 tygodnie przed porodem, to wówczas matka nie stanowi istotnego zagrożenia dla dziecka. Po wykluczeniu u dziecka gruźlicy wrodzonej (w tym celu konieczne jest badanie bakteriologiczne i morfologiczne łożyska) zaleca się chemioprophylaktykę noworodka. Należy przez 6 miesięcy stosować INH a następnie wykonać szczepienie BCG. Dziecko może być w takich przypadkach karmione piersią. Alternatywnym postępowaniem jest wykonanie odczynu tuberkulinowego po 3 miesiącach stosowania INH. Jeśli wynik jest ujemny (< 6 mm), to można zakończyć chemioprophylaktykę i wykonać szczepienie BCG. Jeśli wynik odczynu jest dodatni, leczenie INH należy przedłużyć o dalsze 3 miesiące i po jego zakończeniu zaszczepić dziecko szczepionką BCG [3–6].

Rekomendacja 9

Po 8 tygodniach od ostatniego kontaktu z chorym na gruźlicę, u osób z wysokim ryzykiem rozwoju zachorowania na gruźlicę powinno się wykonać

ponowne badania oceniające, czy nie doszło do aktywnej postaci choroby [AII]

Po 8 tygodniach od ostatniego kontaktu z chorym na gruźlicę w okresie jego zakaźności, osoby o wysokim ryzyku rozwoju zachorowania na gruźlicę powinny ponownie przejść badanie, aby wykluczyć aktywną postać choroby.

U dzieci poniżej 6. miesiąca życia należy wykonać po raz drugi badanie radiologiczne płuc. Po wykluczeniu aktywnej gruźlicy należy kontynuować leczenie profilaktyczne. Chemioprophylaktykę należy kontynuować w tej grupie także bez względu na wynik ujemnego wyniku IGRA i OT. Takie samo postępowanie zaleca się u zakażonych HIV i w przypadkach ciężkiej immunosupresji należy powtórzyć OT i/lub IGRA.

U dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat należy powtórzyć OT i/lub IGRA. Leczenie profilaktyczne może być wstrzymane, jeżeli wyniki powtórzonych testów pozostają ujemne. W przypadku dodatniego wyniku powtarza się badanie radiologiczne płuc i po wykluczeniu gruźlicy kontynuuje chemioprophylaktykę.

U pozostałych osób, w tym u dzieci od 5. do 16. roku życia, które były badane bezpośrednio po wykryciu przypadku wskaźnikowego, po 8 tygodniach od ostatniego kontaktu z chorym należy ponownie wykonać IGRA lub OT (jeśli pierwszy wynik był ujemny). Badanie radiologiczne trzeba wykonać tylko w przypadku konwersji próby lub dodatniego wyniku IGRA, a także przy pojawieniu się objawów gruźlicy. Konwersja OT lub dodatni wynik IGRA są wskazaniem do zastosowania chemioprophylaktyki, po wykluczeniu aktywnej gruźlicy (tab. 2).

Tabela 2. Wskazania do chemioprophylaktyki u osób po kontakcie z chorym na gruźlicę

Kontakt	Osoby narażone na zakażenie	Badania/wyniki	Działania
Z chorym prątkującym	Dzieci < 5 lat Zakażeni HIV Leczeni antagonistami TNF α i innymi lekami przeciwzapalnymi lekami biologicznymi W innej immunosupresji polekowej	OT i/lub IGRA	Po wykluczeniu zachorowania na gruźlicę rozpocząć chemioprophylaktykę bez względu na wynik testów
Z chorym prątkującym	Dzieci 5–16 lat	OT dodatni i/lub IGRA dodatni	Po wykluczeniu zachorowania na gruźlicę rozpocząć chemioprophylaktykę
Matka chora na gruźlicę, prątkująca w okresie okołoporodowym	Noworodek	Badania mikrobiologiczne i morfologiczne łożyska	Po wykluczeniu gruźlicy wrodzonej rozpocząć 6-miesięczną chemioprophylaktykę i wykonać szczepienie BCG
Z prątkującym chorym na gruźlicę wielolekooporną	Dzieci i dorośli		Brak zasad postępowania, zalecana obserwacja

Objaśnienia skrótów w indeksie

Rekomendacja 10

Osoby z bliskiego kontaktu z chorymi na gruźlicę opłucnej, węzłów chłonnych klatki piersiowej lub gruźlicę płuc z ujemnym wynikiem bakterioskopii należy zbadać tylko raz — po 8 tygodniach [AII]

Jeśli u chorego rozpoznano gruźlicę opłucnej, węzłów chłonnych lub gruźlicę płuc z ujemnym wynikiem bakterioskopii płwociny, BALF lub popłuczyn żołądkowych, to osoby z bliskiego kontaktu należy zbadać jedynie po 8 tygodniach. Jednorazowa kontrola tych osób jest wystarczająca.

*Chemioprofilaktyka***Rekomendacja 11**

W leczeniu profilaktycznym gruźlicy zaleca się stosowanie INH przez 6 lub 9 miesięcy, codziennie w dawce 5 mg/kg (do 300 mg na dobę). Możliwe jest również zastosowanie INH i RMP przez 3 miesiące. U dzieci zaleca się stosowanie wyłącznie INH [AIII]

Leczenie utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy (tzw. chemioprofilaktyka) zmniejsza ryzyko zachorowania na gruźlicę osób zakażonych. Chemioprofilaktyka zalecana jest u dzieci poniżej 16 lat, u których po kontakcie z chorym na gruźlicę stwierdza się dodatni wynik IGRA lub OT i wykluczono aktywną gruźlicę. Chemioprofilaktykę należy rozważyć, niezależnie od wieku, w każdym przypadku udokumentowanej w ostatnich 2 latach konwersji próby tuberkulinowej lub IGRA [4, 7].

W chemioprofilaktyce gruźlicy najczęściej stosuje się INH. Metaanaliza randomizowanych badań trwających co najmniej dwa lata z użyciem placebo wykazała, że lek ten podawany przez 6–12 miesięcy zmniejsza ryzyko zachorowania na gruźlicę o 60% [8, 9]. Za optymalny czas stosowania INH przyjęto 9 miesięcy, ale dopuszcza się leczenie trwające 6 miesięcy. Nie wykazano istotnej przewagi chemioprofilaktyki trwającej dłużej, czyli 12 miesięcy. Lek należy stosować codziennie w dawce 5 mg/kg (maksymalnie 300 mg na dobę). Jeśli chemioprofilaktyka jest bezpośrednio nadzorowana, INH można podawać dwa razy na tydzień. U dzieci zalecane jest stosowanie wyłącznie INH.

Innym skutecznym sposobem chemioprofilaktyki jest podawanie INH łącznie z RMP przez 3 miesiące, ale jest to związane z częściej wystę-

pującymi działaniami niepożądanymi. Isoniazyd i pirazynamid podawane przez 2 miesiące mają taką samą skuteczność jak INH podawany przez 12 miesięcy, ale schemat ten nie jest powszechnie zalecany z powodu opisywanych przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby [8, 9].

Wszyscy leczeni profilaktycznie muszą być regularnie badani, szczególnie w początkowym okresie, by wykryć ewentualne działania niepożądane leków i zapewnić dobrą współpracę z chorym. U osób ze zwiększonym ryzykiem polineuropatii obwodowej (cukrzyca, ciąża, wyniszczenie, przewlekła niewydolność nerek) zaleca się podawanie zapobiegawczo witaminy B₆. Edukacja chorego i podawanie leku pod nadzorem mogą zapobiec samowolnemu przerywaniu leczenia [8, 9].

Przez leczenie nadzorowane rozumie się przyjmowanie leków w obecności osoby odpowiedzialnej za leczenie.

Rekomendacja 12

Nie ma zasad dotyczących chemioprofilaktyki osób, które miały kontakt z chorym na gruźlicę wielolekooporną. Zaleca się u nich dwuletnią obserwację [BIII]

Opieka nad osobami z kontaktu z chorym na gruźlicę wielolekooporną ogranicza się do obserwacji przez co najmniej 2 lata. Nie opracowano

Tabela 3. Interpretacja wyniku próby tuberkulinowej u osób z kontaktu — kryteria wyniku dodatniego

Kryteria dodatniego wyniku OT (średnica)	Grupa osób
Bliski kontakt	
≥ 15 mm	Osoby bez zaburzeń odporności szczepione BCG > 12. mż.
≥ 10 mm	Osoby bez zaburzeń odporności, nieszczepione BCG lub szczepione przed 12. mż.
≥ 5 mm	Osoby nieszczepione szczepionką BCG
Dalszy kontakt	
≥ 15 mm	Osoby bez zaburzeń odporności, nieszczepione BCG lub szczepione przed 12. mż.; u szczepionych po 12. mż nie zaleca się wykonywania OT*
≥ 10 mm	Osoby z czynnikami ryzyka zachorowania na gruźlicę z wyłączeniem HIV i innych ciężkich zaburzeń odporności**, bez względu na szczepienie BCG

*w takich przypadkach zalecany jest test IGRA; **u zakażonych HIV (i w innych ciężkich zaburzeniach odporności) ujemny wynik OT nie wyklucza zakażenia [3, 4]; objaśnienia skrótów w indeksie

zasad skutecznej chemioprophylaktyki w tych przypadkach. U osób z dużym ryzykiem zachorowania na gruźlicę można stosować przez 6–12 miesięcy co najmniej dwa leki przeciwprątkowe, takie jak PZA z fluorochinolonem lub PZA z EMB, zależnie od wyniku lekowrażliwości prątków wyhodowanych od chorego, który był źródłem zakażenia [10].

Rekomendacja 13

Interpretację odczynu tuberkulinowego u osób po kontakcie z chorym na gruźlicę należy uzależnić od wielkości odczynu, szczepienia BCG, stanu układu immunologicznego i współistniejących chorób [AIII]

Rekomendacja 14

Za konwersję odczynu tuberkulinowego uważamy zwiększenie średnicy odczynu z wartości określonej jako ujemna do wartości dodatniej, pod warunkiem, że przyrost jest ≥ 5 mm [AIII]

Piśmiennictwo:

1. Menzies D., Schwartzman K., Pai M. Immune-based tests for tuberculosis. W: Schaaf H.S., Zumla A.I. (red.). Tuberculosis a comprehensive clinical reference. Saunders, Europe 2009: 179–197.
2. WHO. Global Tuberculosis Control, 2009. Epidemiology, Strategy, Financing. Geneva, 2009.
3. Korzeniewska-Koseła M. Postępowanie wobec osób z kontaktu z chorym na gruźlicę — aktualne zalecenia dla krajów europejskich o małej częstości występowania gruźlicy i polska perspektywa. Med. Prakt. 2011; 2: 37–49.
4. Korzeniewska-Koseła M. Postępowanie wobec osób z kontaktu z chorym na gruźlicę. Zalecenia europejskie i polska perspektywa z uwzględnieniem zagadnień pediatrycznych. Med. Prakt. Pediat. 2011; 6: 34–44.
5. Apers L., Colebunders R., Nachejo J.B. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London, Nice, 2006. www.nice.org.
6. Implementing the WHO Stop TB Strategy. A Handbook for National Tuberculosis control programmes. World Health Organization, Geneva 2008 (WHO/HTM/TB/2008).
7. Landry J., Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2008; 12: 1352–1364.
8. Leung C.C., Rieder H.L., Lange C., Yew W.W. Treatment of latent infection with M. tuberculosis: update 2010. Eur. Respir. J. 2011; 37: 690–711.
9. Lobue P., Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection; an update. Respirology 2010; 15: 603–622.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. MMWR Recomm. Rep. 1992; 41: 59–71.

Kryteria rozpoznawania i definiowania zachorowania na gruźlicę

Laboratoryjne kryteria rozpoznania gruźlicy oparte są na wynikach badań bakteriologicznych i histopatologicznych [1, 2]. Kryteria rozpoznania gruźlicy ECDC i WHO przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Kryteria rozpoznania gruźlicy [2, 3]

Potwierdzenie gruźlicy u chorego	Wyniki badań
Przypadek pewny	<ul style="list-style-type: none"> • wyhodowanie szczepu prątków gruźlicy lub • dodatni wynik badania bakterioskopowego i wykrycie DNA/ RNA prątków lub • stwierdzenie ziarniaków w badaniu histologicznym i wykrycie DNA/ RNA prątków
Przypadek prawdopodobny	<ul style="list-style-type: none"> • dodatni wynik badania bakterioskopowego lub • wykrycie DNA/ RNA w materiale klinicznym lub • stwierdzenie ziarniaków w badaniu histologicznym i obecność prątków w barwionych wycinkach tkanek
Przypadek możliwy	<ul style="list-style-type: none"> • objawy kliniczne odpowiadające gruźlicy i badania obrazowe sugerujące gruźlicę Brak potwierdzeń laboratoryjnych

Objaśnienia skrótów w indeksie

Lokalizacja zmian

Zależnie od lokalizacji zmian wyróżniono przypadki gruźlicy płuc i gruźlicy pozapłucnej (tab. 2).

Chorych z gruźliczymi zmianami w płucach i jednocześnie w innych narządach należy zaliczyć do kategorii „gruźlica płuc”. W zależności od przebiegu choroby wyróżniono ciężkie postaci gruźlicy, do których zalicza się [1]:

- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych,
- prosówkę gruźliczą,
- zapalenie osierdzia,
- zapalenie otrzewnej,
- obustronne lub masywne zapalenie opłucnej,
- gruźlicę kręgosłupa,
- gruźlicę jelit.

Jeśli zmiany zajmują jednocześnie kilka narządów innych niż płuca, to przypadek klasyfikowany jest na podstawie najcięższej lokalizacji zmian [1, 2]. Przykładowo, chorego na gruźlicę opon mózgowo-rdzeniowych i opłucnej należy zaliczyć do gruźlicy opon mózgowo-rdzeniowych.

Leczenie przeciwprątkowe w przeszłości

Dane o wcześniejszym leczeniu przeciwprątkowym umożliwiają wykrywanie chorych o zwiększonym ryzyku nabytej oporności prątków na leki i determinują zastosowanie odpowiednie-

Tabela 2. Lokalizacja gruźlicy

Gruźlica płuc	Mięszo płuczny Drzewo tchawiczo-oskrzelowe Krtąń
Gruźlica pozapłucna	Opłucna Osierdzie Otrzewna Węzły chłonne, obwodowe, śródpiersiowe, zaotrzewnowe Kości i stawy Nerki, drogi moczowe, narządy płciowe Żołądek, jelita, wątroba śledziona Skóra Narząd wzroku, słuchu Inne

go schematu leczenia. Wyróżnia się dwa rodzaje zachorowania na gruźlicę [1, 2]:

- nowe zachorowanie — chorzy, którzy nie byli w przeszłości leczeni przeciwprątkowo dłużej niż miesiąc,
- przypadek uprzednio leczony — chorzy leczeni w przeszłości przeciwprątkowo dłużej niż miesiąc.

Piśmiennictwo:

1. Jakubowiak W., Korzeniewska-Kosela M., Kuś J. i wsp. Podręcznik gruźlicy — zalecenia NPZG. IGiChP, Warszawa 2001.
2. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012. Stockholm. European Centre for Disease Prevention and Control, 2012.
3. Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej. L159 z 18.06.2008.

Mikrobiologiczne metody diagnozowania gruźlicy

Metody mikrobiologiczne stanowią metodę referencyjną w rozpoznawaniu gruźlicy. W każdym przypadku podejrzenia gruźlicy należy dążyć do otrzymania wyniku bakteriologicznego, wraz z identyfikacją wyhodowywanych prątków i testem lekooporności. W diagnostyce mikrobiologicznej wykorzystuje się wiele metod, które charakteryzują się różną czułością i swoistością w wykrywaniu prątków gruźlicy oraz czasem niezbędnym do uzyskania wyniku.

Rekomendacja 1

Badanie bakteriologiczne w kierunku gruźlicy można wykonać wyłącznie w laboratoriach prątka nadzorowanych przez KRLP [AI]

Badania bakteriologiczne u chorych podejrzanych o gruźlicę powinny być wykonywane jedynie w wyspecjalizowanych laboratoriach prątka. Informację o możliwościach diagnostycznych polskich laboratoriów można uzyskać w Krajowym Referencyjnym Laboratorium Prątka w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc (ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa).

Materiały od chorych muszą być wysyłane wraz z prawidłowo wypełnionym skierowaniem.

Rekomendacja 2

U chorych po raz pierwszy diagnozowanych w kierunku gruźlicy należy wykonać badanie bakterioskopowe, molekularne, posiew na pożywkach płynnych i stałych, identyfikację oraz test lekooporności. U chorych ze wznową gruźlicy należy uwzględnić możliwość wystąpienia lekooporności prątków i poza wymienionymi badaniami wykonać molekularny test w kierunku lekooporności [AI]

Wykorzystywane w diagnostyce gruźlicy metody mają różne walory i ograniczenia (tab. 1). Wynik badania bakterioskopowego wpływa na wybór dalszych metod diagnostycznych [1, 2]. W laboratoriach prątka prowadzi się również diagnostykę mykobakterioz wywołanych przez MOTT. Ponieważ wyrastają one na pożywkach do hodowli prątków gruźlicy w każdym przypadku otrzymania hodowli należy odróżnić *Mycobacterium tuberculosis complex* od MOTT.

Ocenę mikrobiologiczną rozpoczyna się od rozmazu barwionego metodą Ziehl-Neelsena (Z-N). Nie wykonuje się tego badania z moczu, w którym często występują prątki saprofityczne. Obecność prątków w rozmazach mikroskopowych narzuca dalszy tok postępowania. Dodani wynik bakterioskopii wykrywa chorego obficie prątkującego i wymaga wykonania identyfikacji metodą genetyczną [4].

Rekomendacja 3

Na podstawie wyniku bakterioskopii nie można ani potwierdzić, ani wykluczyć rozpoznania gruźlicy, ponieważ w dodatnim rozmazie mogą być obecne prątki środowiskowe. Przy dodatnim rozmazie należy wykonać badanie genetyczne [AI]

Badanie genetyczne z zastosowaniem sondy *M. tuberculosis* jest optymalne dla zidentyfikowania prątków.

Tabela 1. Wartość metod mikrobiologicznych stosowanych w diagnostyce gruźlicy [1–3]

Metoda	Czas	Czułość	Swoistość	Ograniczenia
Mikroskopowe badanie rozmazu barwionego metodą Ziehl-Neelsena AFB	1–2 dni	55–90% wzrasta w dobrze wyposażonym laboratorium	90–98% wysoka przy barwieniu metodą typową dla prątków	Wymaga potwierdzenia w hodowli. Nie odróżnia prątków gruźlicy od saprofitycznych i środowiskowych
Posiew konwencjonalny: A*-pożywka L-J z glicerolem B*-pożywka L-J z pirogronianem	3–10 tyg.	65–80%	> 95% Metoda referencyjna w diagnostyce	Wyhodowane gatunki wymagają typowania
Posiew w systemach automatycznych BACTEC, MIGHT 960 itp.	2 dni–6 tyg.	70–85%	> 95% metoda referencyjna w diagnostyce	Wyhodowane gatunki wymagają typowania
Wykrywanie DNA lub RNA <i>M. tuberc. complex</i> bezpośrednio w materiale od chorego**	1 dzień	85–90% wzrasta przy AFB+	85–95%	Wyzolowane DNA powinno być oczyszczone z inhibitorów reakcji Wykrywa wszystkie gatunki MTC PCR nie jest polecany
Typowanie <i>M. tuberc.</i> i innych gatunków testem niacynowym	1 dzień		> 80% test jakościowy	Odróżnia tylko <i>M. tuberc.</i> od <i>M. bovis</i> i MOTT Konieczna hodowla
Molekularne typowanie podgatunków MOTT***	3 dni		> 80%	Konieczna hodowla
Molekularne dochodzenie epidemiologiczne****	3 dni		> 95%	Konieczna hodowla
Identyfikacja niepożądanych odczynów poszczepiennych po szczepieniu BCG	dni		> 95 %	Konieczna hodowla

*A i B — pożywki wykorzystywane do hodowli i różnicowania gatunków *Mycobacterium spp.*; **należy wykonywać tylko w zamkniętych systemach genetycznych; ***test zalecany przy leczeniu mykobakterioz; **** zalecane przy kontaktach z chorymi prątkującymi; objaśnienia skrótów w indeksie

Rekomendacja 4

Badanie mikroskopowe i posiew na pożywkach hodowlanych (płynnych i stałych) muszą być wykonane w każdym przypadku podejrzenia gruźlicy, również przy dodatnim wyniku badania genetycznego [AI]

Testy genetyczne nie mogą być wykonywane jako jedyna metoda diagnostyczna, ponieważ nie zastępują innych metod bakteriologicznych a są jedynie ich uzupełnieniem. W przypadku dodatniego wyniku badania genetycznego musi być zawsze wykonany posiew na pożywki hodowlane (płynne i stałe).

Rekomendacja 5

Badania genetyczne w diagnostyce gruźlicy należy wykonywać wyłącznie w zamkniętych systemach, wyposażonych w kontrolę procesów amplifikacji [AI]

Metody genetyczne nie są pozbawione wad i mają swoje ograniczenia. Światowa Organizacja Zdrowia zaleca wykonywanie badań genetycznych wyłącznie w zamkniętych, komercyjnych systemach, wyposażonych w kontrolę procesów amplifikacji [4]. Gdy w badanym materiale od chorego obecne są inhibitory reakcji amplifikacji można uzyskać wyniki fałszywie ujemne. Jeżeli kliniczne podejrzenie gruźlicy u chorego jest bardzo duże, a wynik badania genetycznego ujemny, należy rozważyć konieczność dodatkowego oczyszczenia materiału z inhibitorów [5]. Fałszywie dodatnie wyniki są stwierdzane głównie przy stosowaniu testów opracowanych samodzielnie w laboratoriach badawczych (tzw. *in-house PCR tests*), które nie mają odpowiedniej standaryzacji do pracy z prątkiem gruźlicy [6].

W przypadku niezgodności wyników otrzymanych z różnych metod wskazane jest powtórzenie badania genetycznego (tab. 2). Uzyskane wyniki badania bakterioskopowego i genetycznego określa dalsze postępowanie w laboratorium.

Tabela. 2. Interpretacja wyników badań genetycznych [7]

Bakterioskopia AFB	Badanie genetyczne	
	(+)	(-)
(+)	Aktywna gruźlica chory prątkujący	Należy powtórzyć badanie genetyczne (możliwa obecność w materiale inhibitorów) Jeżeli dwa kolejne badania nie wykryją inhibitorów a kolejny wynik badań AFB będzie ujemny to znaczy że materiale nie ma prątków gruźlicy i prawdopodobnie wykryto obecność prątków MOTT
(-)	Należy powtórzyć badanie genetyczne Ponowne otrzymanie dodatniego wyniku badania potwierdza rozpoznanie gruźlicy	Należy powtórzyć badanie genetyczne Powtórnie ujemny wynik świadczy przeciwko rozpoznaniu gruźlicy, o dalszym leczeniu decyduje obraz kliniczno-radiologiczny

Rekomendacja 6

Jeżeli wynik testu genetycznego nie odpowiada wynikom innych badań i objawom klinicznym chorego, należy powtórzyć badanie [AI]

Rekomendacja 7

Wstępną diagnostykę gruźlicy należy zakończyć po 2 dniach (bakterioskopia i badanie genetyczne), pełną w 21 dni (identyfikacja gatunkowa i test lekooporności) [AIII]

Czas wykonania badania mikroskopowego i genetycznego po uzyskaniu materiału od chorego wynosi 1–2 dni [1, 5]. Wyhodowanie prątków gruźlicy na pożywkach bakteriologicznych z materiału pobranego od chorego jest najbardziej pewnym i obiektywnym dowodem na rozpoznanie gruźlicy. Posiewy wykonuje się na pożywkach jajowych (Loewensteina-Jensena; L-J) i pożywkach płynnych (np. Middlebrooka). Pożywki mają swoje wady i zalety. Głównym ograniczeniem stałych pożywek jest długi czas oczekiwania na wynik. Pożywki płynne są bardziej odpowiednie do hodowania prątków z uszkodzonym metabolizmem (np. w trakcie leczenia), z materiałów pobranych ze zmian pozapłucnych [1, 2]. Pożywki płynne pomocne są także w diagnostyce gruźlicy u osób zakażonych HIV oraz w diagnostyce i monitorowaniu gruźlicy o oporności na leki typu MDR i XDR [8].

Rekomendacja 8

Wykonanie testu lekooporności na leki główne jest zalecane u wszystkich nowo wykrytych chorych na gruźlicę, u których wyhodowano prątki [AIII]. Testy na leki dodatkowe są wymagane w przypadkach stwierdzonej wcześniej u chorych lekooporności typu MDR lub XDR

oraz gdy chory w przeszłości przyjmował jakikolwiek lek dodatkowy [AIII]. Szczepy prątków gruźlicy zdiagnozowane w laboratoriach regionalnych jako MDR lub XDR powinny być przed włączeniem leczenia choremu zweryfikowane przez KRLP [AIII]

Wykonanie testu lekooporności na główne leki przeciwpłatkowe: SM, INH, RMP, EMB i PZA jest wymagane we wszystkich nowych przypadkach zachorowania na gruźlicę, w których prątkowanie potwierdzono metodą hodowli.

Lekooporność powstaje w wyniku selekcji mutantów opornych występujących w każdej populacji prątków, która nigdy nie miała kontaktu z lekami. Lekooporność dzieli się na pierwotną i nabytą (tab. 3).

Testy lekooporności wykonywane bez zachowania należytej kontroli jakości mogą dawać błędne wyniki. W Polsce, podobnie jak i w innych krajach europejskich, najczęściej błędnych wyników lekooporności dotyczy streptomycyny i etambutolu [9, 10].

Rekomendacja 9

Testy lekooporności muszą być wykonywane w komorach laminarnych zapewniających trzeci poziom bezpieczeństwa biologicznego (AI)

Testy lekooporności wykonuje się z hodowli, używając dużej masy bakteryjnej. Przy przygotowaniu zawiesin i posiewie wytwarza się zakaźny aerozol, który zagraża zdrowiu personelu. Ponadto, w takich warunkach istnieje zwiększone ryzyko krzyżowej kontaminacji pomiędzy próbkami, co generuje wyniki fałszywie dodatnie [11].

Rekomendacja 10

Materiał do diagnostyki mikrobiologicznej gruźlicy powinien być prawidłowo pobrany i szybko

Tabela 3. Definicje lekooporności [10]

Typ lekooporności <i>M. tuberculosis</i>	Definicja
Lekooporność pierwotna	Oporność prątków na leki przeciwprątkowe przed rozpoczęciem leczenia
Lekooporność nabyta	Oporność prątków na jeden lub więcej leków, która powstała w trakcie leczenia
Lekooporność na jeden lek	Oporność pierwotna lub nabyta na jakiegokolwiek jeden lek
Lekooporność polilekowa	Oporność pierwotna lub nabyta na więcej niż jeden lek, ale ze wzorami innymi niż MDR
Lekooporność całkowita	Oporność na leki będąca sumą oporności wszystkich wzorów oporności
Lekooporność MDR	Oporność na INH + RMP, także w połączeniu z opornością na inne leki
Lekooporność XDR	Oporność MDR + oporność na fluorochinolon + amikacynę, kanamycynę lub kapreomycynę

Objaśnienia skrótów w indeksie

Tabela 4. Warunki pobierania próbek do badania bakteriologicznego w kierunku prątków

Miejsce i warunki pobrania próbek klinicznych

Przychodnia, szpital, dom itp.

Chory powinien być dokładnie poinformowany o sposobie pobrania i materiału do badań i zakaźności prątków gruźlicy. Należy poinformować chorego o konieczności przepłukania jamy ustnej wodą mineralną co zapobiega kontaminacji płwociny prątkami środowiskowymi z wody wodociągowej. Płwocina musi być pobierana rano na czczo

Liczba próbek

3 płwociny pobrane w różnych dniach

Minimum 5 próbek moczu

Materiały zabiegowe zwykle pojedyncze. W przypadkach trudnych diagnostycznie, (o ile to możliwe), należy przystać do diagnostyki więcej próbek

Objętość próbek

- płwocina 3–5 ml
- mocz 200–300 ml; po porannej toalecie należy zebrać cały mocz oddany w czasie mikcji; w celu zagęszczenia moczu w pęcherzu, w dniu poprzedzającym badanie zaleca się nie przyjmowanie płynów od godz. 19; ponieważ na rynku nie ma naczyń o odpowiednich pojemnościach, do zbiórki należy użyć jałowe naczynie przygotowane w domu (np. wygotowany słoik o pojemności 300 ml)
- płyn opłucnowy, osierdziowy, mózgowo-rdzeniowy i z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego w całej uzyskanej objętości

Inne materiały zależnie od możliwości

- wymazy (np. krtaniowe, z oka pobrane w gabinecie okulistycznym, z ropni i inne) pobiera się na pożywki transportowe

dostarczony do laboratorium. W każdym przypadku konieczności przechowywania materiału zaleca się temperaturę 4°C. Czas przechowywania płwociny nie powinien przekroczyć 3 dni [AI]

Osoby badane powinny otrzymać jasne, pisemne instrukcje dotyczące prawidłowego pobierania materiału (tab. 4) [11].

Zaleca się wykonanie rozmazu i hodowli z trzech kolejnych próbek płwociny pobranych od chorego. Ślina, wydzielina z nosa i wymaz z gardła nie nadają się do diagnostyki gruźlicy. W wyjątkowych przypadkach, gdy kontakt z chorym jest utrudniony, można pobrać wymaz krtaniowy lub popłuczyny żołądkowe. W gruźlicy pozapłucnej materiał do badań bakteriologicznych powinien

być pobierany w możliwie jak największych objętościach. Aseptycznie pobrane wycinki powinny być umieszczone w sterylnych pojemnikach bez konserwantów i utrwalczy, a następnie szybko dostarczone do laboratorium. Nie wolno zanurzać wycinków w formalinie. W przypadku długotrwałego transportu należy zapobiegać wysuszeniu materiału przez dodanie sterylnej soli fizjologicznej.

Długotrwały transport powinien odbywać się w temperaturze od 4°C do 15°C. Popłuczyny żołądkowe powinny być dostarczone do laboratorium w ciągu 1–2 godz. od pobrania. Jeżeli czas dostarczenia popłuczyn jest dłuższy niż 2 godziny, należy natychmiast zneutralizować niskie pH, dodając jałową sól fizjologiczną *ana partes*, pamiętając, że kwaśne środowisko uszkadza komórki prątków. Nie należy wykonywać rozmazu z próbek moczu,

gdyż często wykrywane są prątki saprofityczne kolonizujące układu moczowo-płciowy [1, 2].

Rekomendacja 11

Wybór materiałów klinicznych wysyłanych do badania bakteriologicznego należy uzależnić od lokalizacji zmian. Niezależnie od lokalizacji gruźlicy zawsze należy również zbadać płwocinę. Przy diagnozowaniu gruźlicy pozapłucnej u dorosłych i dzieci należy stosować metody molekularne i hodowle na pożywkach płynnych i automatycznych systemach hodowlanych [AIII]

Materiały wymienione w tabeli 5 należy wysyłać do laboratoriów o najwyższym stopniu referencyjności, które wykonują: bakterioskopię, posiew na pożywkach stałych i płynnych i badania genetyczne. Interpretacja wyników badań genetycznych została przedstawiona w tabeli 2. W razie potrzeby zaleca się kontakt z kierownikiem laboratorium.

Płwocina może być zbierana najdłużej przez 3 dni i przechowywana w lodówce.

Nie wolno umieszczać w ciepłarni żadnego materiału przeznaczonego do badań bakteriologicznych w kierunku gruźlicy!

Rekomendacja 12

Jeżeli dodatni wynik bakteriologiczny nie jest zgodny z objawami klinicznymi i wynikami innych badań, należy rozważyć możliwość wy-

stąpienia krzyżowej kontaminacji i wdrożyć molekularne dochodzenie epidemiologiczne [AIII]. Laboratoria powinny opracować własny system nadzoru w celu szybkiego wykrywania wyników fałszywie dodatnich z próbek od pacjentów bez objawów klinicznych gruźlicy [AIII]

Wyniki badań laboratoryjnych należy zawsze interpretować z uwzględnieniem stanu klinicznego pacjenta i wyników innych badań. Niekiedy stwierdza się fałszywie dodatnie wyniki badań bakteriologicznych, które wynikają z błędów przed- i laboratoryjnych:

- krzyżowej kontaminacji, która może zdarzyć się na oddziałach i w laboratoriach,
- błędnie opisanej próbki materiału pobranego od chorego.

Krzyżową kontaminację należy podejrzewać jeżeli:

- wynik mikrobiologiczny nie odpowiada stanowi klinicznemu chorego;
- wyhoduje się w laboratorium prątki gruźlicy z materiałów:
 - posianych tego samego dnia,
 - pobranych od chorych z tego samego oddziału,
 - pobranych od chorych leczonych na tym samym piętrze lub w tym samym szpitalu,
 - pobranych od chorych w immunosupresji przebywających na jednym oddziale (np. chorych po przeszczepieniach, dializowanych, leczonych przeciwnowotworowo i z innymi rodzajami immunosupresji) jeżeli są w znacząco większej liczbie niż spotykane do tej pory;
- szczególną uwagę należy zwrócić na zabiegi endoskopowe. Szczepy prątków gruźlicy wyhodowane z materiałów od chorych po zabiegach wykonywanych w tym samym lub zbliżonym czasie powinny być sprawdzone metodami molekularnymi dla wykluczenia krzyżowej kontaminacji;
- informacja o podejrzewanej kontaminacji na oddziałach powinna być obowiązkiem kierownika laboratorium prątki. Musi on informować o wyżej wymienionych zagrożeniach ordynatora oddziału i komitet zakażeń szpitalnych [12, 13].

Rekomendacja 13

Przy poszukiwaniu źródła zakażenia — u osób z kontaktu (członków rodzin, znajomych, w szkołach, żłobkach, przedszkolach, domach opieki społecznej u więźniów, itp.), po wyhodowaniu szczepu należy przeprowadzić molekularne dochodzenie epidemiologiczne [AIII]

Tabela 5. Materiały do mikrobiologicznej diagnostyki gruźlicy

Lokalizacja zmian	Materiał do diagnostyki mikrobiologicznej
Układ oddechowy	Płwocina, wydzielina i popłuczyny oskrzelowe lub żołądkowe, płyn z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego, wycinki z płuc, wymazy krtaniowe
Oplucna	Płyn z optucnej, wycinki
Układ moczowo-płciowy	Mocz, nasienie, krew miesięczkowa, wyskrobiny z macicy, wycinki
Węzły chłonne	Wycinki, punktaty
Ośrodkowy układ nerwowy	Płyn mózgowo-rdzeniowy
Kości i stawy	Szpek kostny, płyn stawowy, ropne wydzieliny z przetok, wycinki
Układ krążenia	Płyn osierdziowy, wycinki
Skóra	Wycinki, ropa
Jelita	Wycinki*
Narządu wzroku	Wydzielina ropna, wymazy

*kał nie jest odpowiednim materiałem do badania bakteriologicznego w kierunku gruźlicy

Przy badaniu osób blisko spokrewnionych należy pamiętać, że nie zawsze zachorowanie w rodzinie jest spowodowane tym samym szczepem. Dlatego przy poszukiwaniu źródeł zakażenia każdy wyhodowany szczep powinien być poddany analizie mikrobiologicznej i molekularnej. Przy ponownym leczeniu chorego nie należy posługiwać się wzorem oporności szczepu z poprzedniego zachorowania.

Rekomendacja 14

Wynik badania mikrobiologicznego w kierunku gruźlicy nie może zawierać protokołów badań, musi obejmować niezbędne dane o chorym i interpretację uzyskanych wyników laboratoryjnych. Odpowiedzialność za prawidłowość i czytelność wyników ponosi diagnosta laboratoryjny [AIII]

Wynik badania mikrobiologicznego z każdego etapu diagnostyki powinien zawierać wszystkie informacje zgodnie z ustawą o chorobach zakaźnych.

Piśmiennictwo:

- Zwolska Z., Augustynowicz-Kopec Z. Diagnostyka gruźlicy i mykobakterioz. W: Szczeklik A. (red.) Choroby Wewnętrzne, Stan wiedzy na 2010. Med. Prakt., Kraków 2010: 569–571.
- Augustynowicz-Kopec E., Zwolska Z. Zastosowanie badań molekularnych w diagnostyce gruźlicy. Szczeklik A. (red.). Choroby Wewnętrzne, Stan wiedzy na 2010. Med. Prakt., Kraków 2010: 1–13.
- World Health Organization. Report of the Eight Meeting, WHO Strategic and Technical Advisory Group for Tuberculosis (STAG-TB) 23–25 June 2008, Geneva, World Health Organization 2008.
- Migliori G.B., Zellweger J.P., Abubakar I. European Union Standards for Tuberculosis Care. Eur. Respir. J. 2012, 39: 807–819.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th Edn. WHO/HTM/TB/2009.420. Geneva, World Health Organization, 2009.
- Drobniewski F.A., Hoffner S., Rusch-Gerdes S., Skenders G., Thomsen V. Recommended standards for modern tuberculosis laboratory services in Europe. Eur. Respir. J. 2006; 28: 903–909.
- Augustynowicz-Kopec E., Jaworski A., Zwolska Z. Wykrywanie prątków gruźlicy w materiałach klinicznych metodą genetyczną Gen-Probe Amplified Direct Test. Pneumonol. Alergol. Pol. 2002; 70: 359–367.
- Hepple P., Novoa-Gain J., Cheruiyot C. i wsp. Implementation of liquid culture for tuberculosis diagnosis in a remote setting: lessons learned. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2011; 15: 405–407.
- Facchini A., D'Ambrosio L., Sotgiu G. i wsp. Is management of MDR/XDR-TB in Europe adequate? A TBNET survey. Eur. Respir. J. 2010; 36: (supl. 54): 32s.
- Kozińska M., Brzostek A., Krawiecka D. i wsp. Gruźlica lekooporna typu MDR, pre-XDR I XDR w Polsce w latach 2000–2009. Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 79: 278–287.
- Rieder H.L., Chonde T.M., Myking H. i wsp. The public Health Service National Tuberculosis reference Laboratory and the national Laboratory network. Minimum requirements, role and operation in a low-income country. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris 1998.
- Fitzpatrick L., Braden C., Cronin W. i wsp. Investigation of laboratory cross-contamination of Mycobacterium tuberculosis cultures. Clin. Infect. Dis. 2004; 38: e52–e54.
- Jasmer R.M., Roemer M., Hamilton J. i wsp. A prospective, multicenter study of laboratory cross-contamination of Mycobacterium tuberculosis cultures. Emerg. Infect. Dis. 2002; 8: 1260–1263.

Diagnostyka histopatologiczna gruźlicy

Rekomendacja 1

Metody cytopatologiczne mogą być stosowane w diagnostyce gruźlicy, szczególnie przy pozapłucnej lokalizacji zmian [BI]

Podstawową zmianą morfologiczną w gruźlicy jest ziarniniak, zwany także gruzelkiem, który początkowo jest dostrzegalny tylko w badaniu mikroskopowym [1]. W miarę trwania procesu chorobowego przybywa ziarniniaków, które zlewają się ze sobą, tworząc różnej wielkości guzki widoczne makroskopowo w postaci dość dobrze ograniczonych, szaro-białych lub żółtawych struktur [1, 2]. Rozwój choroby bywa bardzo różny, co zależy od sprawności układu immunologicznego osoby zakażonej prątkiem gruźlicy [1, 2]. Ziarniniaki mogą ulegać włóknieniu, które jest najkorzystniejszym zakończeniem zakażenia, gdyż wiąże się z wyleczeniem. Natomiast pojawienie się w ich centralnej części kwasochłonnej martwicy, określanej serowatą, jest objawem niekorzystnym, świadczącym o szerzeniu się procesu. W badaniu makroskopowym martwica ta ma charakter białawych, kruchych, suchych mas, które mogą ulegać upłynnieniu, wydostając się na zewnątrz z pozostawieniem jamy lub zagęszczeniu i zwapnieniu. Ziarniniaki są otaczane tkanką łączną, co ogranicza proces chorobowy, jednak często nie prowadzi do całkowitego wyleczenia. Prątki przez wiele lat mogą pozostawać w ogniskach częściowo wygojonej martwicy i w przypadkach osłabienia odporności organizmu stają się źródłem ponownego zachorowania [1–3].

Biopsję cienkoigłową stosuje się w diagnostyce gruźlicy do pobierania materiału z obwodowych węzłów chłonnych, z węzłów śródpiersia (w trakcie broncho- lub ezofagoskopii), z guza płuca (przez oskrzele lub ścianę klatki piersiowej) i z wielu innych narządów. Szczególnie pomocne w diagnostyce zmian wewnątrz klatki piersiowej stało się wykorzystanie ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej lub przezprzełykowej, która pozwala precyzyjnie określić najlepsze miejsce do pobrania materiału [4]. W rozmazach cytologicznych można znaleźć makrofagi, komórki nabłonkowe, czasami tworzące różnej wielkości skupienia, olbrzymie komórki wielojądrowe oraz różnie obfite serowate masy martwicy [5, 6]. Połączenie rozmazów cytologicznych z barwieniem w kierunku prątków i posiewem pobranego materiału zwiększa szanse na ustalenie rozpoznania gruźlicy [7]. Materiał otrzymany

z BCI pozwala na ustalenie rozpoznania gruźlicy u 42–83% chorych [8].

Rekomendacja 2

Ziarniniaki nie są strukturą patognomiczną dla gruźlicy i dla rozpoznania choroby konieczne jest równoczesne stwierdzenie prątków w badaniach mikrobiologicznych [AIII]

W materiale tkankowym, z którego wykonywane są preparaty histologiczne, rozpoznanie gruźlicy opiera się na stwierdzeniu różnie uformowanych ziarniniaków zbudowanych z komórek nabłonkowatych i olbrzymich, często z kwasochłoną martwicą w części centralnej, niekiedy rozległą. Obraz morfologiczny gruźlicy może być bardzo różny, zależnie od stopnia upośledzenia układu odpornościowego [2, 3, 5]. W ciężkich zaburzeniach odporności trudno jest znaleźć typowe ziarniniaki [5]. Pojawiają się natomiast rozlane obszary martwicy kwasochłonnej, niespecyficzne nacieki zapalne, zawierające histocyty, często o jasnej cytoplazmie, granulocyty obojętnochłonne, pojedyncze komórki olbrzymie i nabłonkowane, czasami z tendencją do tworzenia poronnych ziarniniaków [2, 3, 9]. Dodatkowe barwienia pozwalają wykryć liczne prątki kwasooporne [3, 9].

Ziarniniaki podobne do gruźliczych można zaobserwować w wielu innych chorobach [2,9]. Najczęstszymi chorobami płuc, które wymagają różnicowania z gruźlicą są: sarkoidoza, zakażenia bakteryjne (bruceloza, tularemia, trąd), zakażenia grzybicze (histoplazmoza, kryptokokoza, blastomykoza, mukomykoza, aspergiloza), zakażenia pasożytnicze (toksoplazmoza, zakażenie tasieciem), ziarniniakowatość Wegenera, reumatoidalne zapalenie stawów, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, reakcje wokół „ciała obcego” i tak zwane reakcje sarkoidalne, pylice (beryloza, talkowa), rozrosty limfoproliferacyjne (chłoniaki).

Rekomendacja 3

Rozpoznanie morfologiczne gruźlicy wymaga stwierdzenia prątków kwasoopornych w obrębie zmian sugerujących gruźlicę, ale nawet wówczas zaleca się wykonanie diagnostyki mikrobiologicznej [AII]

Dla wykrycia prątków kwasoopornych należy wykonać barwienie metodami opisanymi w rozdziale „Mikrobiologiczne metody diagnozowania gruźlicy” [2, 3]. Zalecane jest barwienie dwóch skrawków mikroskopowych, pobranych z różnych

miejsz, w których stwierdza się ziarniniaki z martwicą i rozmiękaniem [3, 9]. Metoda jest bardzo skuteczna w przypadkach nieleczonej gruźlicy. Trudniej wykryć prątki u chorych, którzy otrzymali leczenie przeciwprątkowe. W przypadku wykrycia prątków w badaniu histologicznym należy wykonać posiewy, w celu określenia ich gatunku i lekowrażliwości [3, 5, 9, 10].

Piśmiennictwo:

1. Rubin E.J. The granuloma in tuberculosis — friend or foe? *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2471–2473.
2. Popper H.H. Epithelioid cell granulomatosis of the lung: new insights and concepts. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16: 32–46.
3. Tomaszefski J.F. Jr., Farver C.F. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. W: Tomaszefski J.F. Jr., Cagle P.T., Farver C.F., Fraire A.E. (red.). *Dail and Hammar's pulmonary pathology*. Wyd. 3, nr 1, Springer, 2008: 316–348.
4. Rintoul R.C., Skwarski K.M., Murchison J.T., Wallace W.A., Walker W.S., Penman I.D. Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration for mediastinal staging. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 416–421.
5. Jagirdar J. Mycobacterial diseases. W: Zander D.S., Farver C.F. (red.). *Pulmonary pathology*. Churchill Livingstone 2008: 204–218.
6. Kumar A. Lymph node tuberculosis. W: Sharma S.K., Mohan A. (red.). *Tuberculosis*. Wyd. 2, Jaypee Brothers Med. Publ., New Delhi 2009: 397–409.
7. Reuter H., Wood R. Tuberculosis of lymph nodes and the reticuloendothelial system in adults. W: Schaaf H.S., Zumla A.I. (red.). *Tuberculosis a comprehensive clinical reference*. Saunders, Europe 2009: 397–400.
8. Reuter H., Wood R., Schaaf H.S., Donald P.R. Overview of extrapulmonary tuberculosis in adults and children. W: Schaaf H.S., Zumla A.I. (red.). *Tuberculosis a comprehensive clinical reference*. Saunders, Europe 2009: 377–390.
9. Wright C.A., Bezuidenhout J. Histopathology and cytopathology. W: Schaaf H.S., Zumla A.I. (red.). *Tuberculosis a comprehensive clinical reference*. Saunders, Europe 2009: 205–215.
10. Langfort R. Patomorfologia gruźlicy. W: Rowińska-Zakrzewska E. (red.). *Gruźlica w praktyce lekarskiej*. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2000; 61–98.

Gruźlica u dzieci

Rekomendacja 1

Za rozpoznaniem gruźlicy pierwotnej u dziecka przemawia kontakt z chorym na gruźlicę oraz zmiany w badaniu radiologicznym klatki piersiowej, szczególnie w postaci powiększonych węzłów chłonnych węzkowych i śródpiersia. W każdym przypadku należy wykonać test OT i/lub IGRA, pamiętając, że ujemny wynik badania nie wyklucza gruźlicy [BIII]

Do zakażenia prątkiem gruźlicy u dzieci dochodzi najczęściej w warunkach domowych w wyniku kontaktu z prątkującym członkiem rodziny [1]. Pierwszym objawem zakażenia jest powstanie zmiany w płucu (ognisko Gohna), która następnie obejmuje regionalne węzły chłonne (tak zwany zespół pierwotny). U większości dzieci w wyniku zjawisk immunologicznych

dochodzi do zatrzymania na tym etapie rozwoju gruźlicy. Zmiany włóknieją i wapnieją, jednak w ich obrębie mogą znajdować się prątki, które mogą przetrwać bardzo długo w tak zwanym stanie „uśpienia” [1].

W części przypadków, szczególnie u dzieci poniżej 4. roku życia lub też znajdujących się w immunosupresji węzły chłonne ulegają powiększeniu, może dojść do ich serowacenia i przebicia się do oskrzela. Skutkiem tego może być niedodma płata płuca, a nawet gruźlicze zapalenie płuc. W innych przypadkach może dojść do rozsiewu prątków drogą krwionośną lub limfatyczną z powstaniem zmian rozsianych w wielu narządach (tak zwanej prosówki), często z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych [1].

Rozpoznanie gruźlicy u dziecka jest trudne, przede wszystkim z uwagi na trudność uzyskania potwierdzenia bakteriologicznego. Musi się ono opierać na dokładnym wywiadzie, badaniu przedmiotowym, wyniku testu OT lub IGRA oraz na wyniku badania radiologicznego klatki piersiowej [1–3]. Wywiad musi obejmować zarówno dokładne dane dotyczące możliwego kontaktu z chorym na gruźlicę prątkującym, jak też ocenę objawów choroby u dziecka. Istotne jest występowanie stanów podgorączkowych lub gorączki utrzymujących się powyżej 14 dni po wykluczeniu innych przyczyn, kaszlu, utraty masy ciała i zaburzeń w przyjmowaniu pokarmów [1].

W badaniu przedmiotowym należy ocenić wzrost, wagę i rozwój dziecka adekwatnie do wieku. Ważne, by dokładnie zbadać węzły chłonne, klatkę piersiową i brzuch dla ewentualnego wykrycia obecności płynu. Istotne jest poszukiwanie ewentualnych cech zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Obecność garbu i powiększonych niebolesnych węzłów chłonnych z przetoką skórnią bardzo silnie przemawiają za gruźlicą.

W każdym przypadku należy wykonać OT lub IGRA (u dzieci poniżej 5. rż. — oba testy). Średnica nacieku przekraczająca 5 mm przemawia za obecnością zakażenia. Ujemne wyniki OT i testu IGRA nie wykluczają jednak gruźlicy.

Wynik badania radiologicznego klatki piersiowej może wykazać obecność zacinienia w płucu, zwykle w obrębie płata środkowego lub dolnego i powiększonych węzłów chłonnych wnękowych i śródpiersia. W dużej części przypadków na zdjęciu przeglądowym widoczne są tylko powiększone węzły. Mogą występować objawy niedodmy płata lub nawet płuca. U części dzieci stwierdzane są drobne, prosowate zacinienia widoczne w obrębie całych płuc. U starszych dzieci obraz radiologiczny gruźlicy może być podobny jak u dorosłych, z obecnością zmian w górnych partiach płuc, jam i płynu w jamie opłucnej. Bronchoskopia zalecana

jest u dzieci z bardzo silnym kaszlem lub z obrazem niedodmy w badaniu radiologicznym płuc.

Rekomendacja 2

Z uwagi na trudności uzyskania u dzieci potwierdzenia mikrobiologicznego choroby, w przypadkach 3 ujemnych badań bakteriologicznych gruźlicę rozpoznaje się na podstawie zmian w badaniu radiologicznym klatki piersiowej: powiększonych węzłów chłonnych wnękowych lub śródpiersia, niedodmy lub zmian rozsianych. Dodatkowym czynnikiem do rozpoznania gruźlicy jest brak odpowiedzi na antybiotyki o szerokim spektrum działania [BIII]

Pewne rozpoznanie gruźlicy wymaga potwierdzenia bakteriologicznego, jednak u dzieci może ono być trudne — u małych, niewykrztuszających płwociny wykonuje się płukanie treści żołądkowej; u starszych, niewykrztuszających płwociny można podobnie jak u dorosłych indukować jej wykrztuszenie drogą inhalacji stężonego roztworu NaCl. Materiał do badań bakteriologicznych można również uzyskać z nakłucia płynu opłucnowego lub otrzewnowego, powiększonych węzłów chłonnych oraz płynu mózgowo-rdzeniowego w przypadkach objawów z ośrodkowego układu nerwowego.

Mimo tych prób, u dzieci rzadziej niż u dorosłych udaje się uzyskać dowód bakteriologiczny.

Przyjmuje się również rozpoznanie gruźlicy płuc z ujemnymi badaniami na prątki. Rozpoznanie to wymaga zbadania co najmniej 3 próbek płwociny, w których nie znaleziono prątków, wykazania w obrazie radiologicznym zmian typowych dla gruźlicy przy braku odpowiedzi na stosowanie leczenia antybiotykami o szerokim spektrum i decyzji lekarza o podjęciu pełnego kursu chemioterapii.

Rekomendacja 3

U dziecka, u którego wystąpiły wkrótce po urodzeniu ciężkie objawy choroby z hepatosplenomegalią, gorączką i powiększeniem węzłów chłonnych, które nie reagują na konwencjonalne leczenie antybiotykami, należy podjąć badania w kierunku gruźlicy wrodzonej [BIII]

Rekomendacja 4

Do badań mikrobiologicznych w kierunku gruźlicy wrodzonej u dzieci należy pobrać popłuczyny żołądkowe, oskrzelowe i wycinek z węzła chłonного lub wątroby [BIII]

Rekomendacja 5

Wykazanie, że gruźlica ma charakter wrodzony, wymaga stwierdzenia co najmniej jednej z wymienionych okoliczności: 1) zmiany gruźlicze wykryto w pierwszym tygodniu życia dziecka, 2) obecne są gruźliczaki w wątrobie, 3) występują zmiany w łożysku, względnie narządach płciowych kobiety, 4) wyklucza się możliwość zakażenia po urodzeniu [BIII]

Gruźlica wrodzona występuje bardzo rzadko, jednak jej rozpoznanie jest bardzo ważne, gdyż nieleczona prowadzi do zgonu. Do zakażenia przed porodem może dojść przez pępowinę, połknięcie zakażonego płynu owodniowego lub poprzez kontakt ze zmianami gruźliczymi matki, w obrębie narządów płciowych. Objawy mogą być obecne w momencie urodzenia lub pojawić się w ciągu 2–3 tygodni. Najczęściej stwierdza się hepatosplenomegalię i zaburzenia czynności oddychania. Często występuje podwyższenie ciepłoty ciała, powiększenie węzłów chłonnych obwodowych i powiększenie obwodu brzucha. Może nastąpić nadmierna senność lub pobudzenie, wyciek z ucha i zmiany skórne. Należy rozważyć możliwość gruźlicy u noworodka, u którego nie uzyskuje się odpowiedzi po konwencjonalnej antybiotykoterapii. Potwierdzenie bakteriologiczne można uzyskać z popłuczyn żołądkowych, z aspiratów z oskrzeli, wydzieliny z ucha, płynu otrzewnowego, z biopsji węzłów, wątroby, skóry lub płuca. U dziecka z udowodnioną gruźlicą, za rozpoznaniem postaci wrodzonej przemawia stwierdzenie zmian w pierwszym tygodniu życia, serowatych gruźliczaków w wątrobie, obecności gruźliczych zmian w łożysku lub drogach rodnych kobiety oraz wykluczenie możliwości zakażenia po porodzie [4–7].

Piśmiennictwo

1. WHO. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children WHO/HTM/TB 2006: 371.
2. American Thoracic Society. ATS adopts diagnostic standards for tuberculosis. *Am. Fam. Physician* 2001; 63: 979–982.
3. Weels C.D., Nelson L.J. New international efforts in childhood tuberculosis proceedings from the 2002 Workshop on Childhood Tuberculosis, Montreal, Canada 6–7 October 2002. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2004; 8: 630–635.
4. Cantwell M.F., Shehab Z.M., Costello A.M. i wsp. Brief report: congenital tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1051–1054.
5. Smith K.C. Congenital tuberculosis: a rare manifestation of a common infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2002; 15: 269–274.
6. Popli M.B., Mehta N., Nijhavan V.S., Popli V. Congenital tuberculosis. *Australas Radiol.* 1998; 42: 256–257.
7. Chądzyńska J. Gruźlica wrodzona. W: Ziolkowski J. (red.). Gruźlica dziecięca. Borgis, Warszawa 2010; 211–219.

Gruźlica płuc

Rekomendacja 1

Rozpoznanie gruźlicy płuc nie można opierać jedynie na objawach klinicznych, gdyż nie są one charakterystyczne. Chorzy zgłaszają kaszel (zwykle produktywny), krwioplucie, duszność i rzadziej bóle w klatce piersiowej. Najczęstszymi objawami ogólnymi są osłabienie, stany podgorączkowe, brak łaknienia i nocne poty [AIII]

U części osób zakażonych *M. tuberculosis*, dochodzi do rozwoju gruźlicy w różnym czasie. Najczęściej dotyczy ona płuc. Przebieg choroby może być bardzo różnorodny. Gruźlica płuc niekiedy przebiega bezobjawowo. Zwykle jednak występują objawy ogólne w postaci osłabienia, potów nocnych, stanów podgorączkowych lub gorączkowych oraz bólów stawów. Dość często chorzy zgłaszają utratę apetytu i chudnięcie. Typowym objawem jest kaszel, początkowo suchy, a następnie z wykrztuszaniem śluzowej lub części ropnej płwociny. Niekiedy występuje krwioplucie o różnym nasileniu. Bóle w klatce piersiowej występują głównie w przebiegu gruźliczego zapalenia opłucnej. Duszność może dominować w nieleczonej gruźlicy płuc o ciężkim przebiegu, w serowatym zapaleniu płuc, w prosowatym rozsiewie zmian w płucach lub w przypadku przebiccia się zawartości jamy gruźliczej do opłucnej z powstaniem ropniaka. Ostro początek gruźlicy występuje rzadko, ale szybko może prowadzić do niewydolności oddechowej i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Przypadki takie stanowią trudny problem diagnostyczny i terapeutyczny w oddziałach intensywnej terapii [1, 2].

Rekomendacja 2

Badanie przedmiotowe nie jest pomocne w diagnostyce gruźlicy, ponieważ w początkowych stadiach choroby może nie wykazywać istotnych odchyśleń od normy. Do najczęściej stwierdzanych zmian należą stłumiony odgłos opukowy, drobne rżężenia i szmer oskrzelowy [BIII]

Badanie przedmiotowe u chorych na gruźlicę płuc może nie wykazywać żadnych nieprawidłowości nawet przy widocznych dużych zmianach w obrazie radiologicznym klatki piersiowej. Dotyczy to szczególnie początkowych stadiów podstępnie rozwijającej się choroby. Nad płucami mogą być słyszalne drobne rżężenia na szczycie wdechu lub po kaszlu, głównie w okolicach szczytów płuc

lub pachowych. Czasami słyszalny jest zlokalizowany świst spowodowany zwężeniem oskrzela. Nad jamą w płucu może być wysłuchiwany szmer oskrzelowy [3, 4].

Rekomendacja 3

Badania morfologiczne i biochemiczne krwi nie odgrywają istotnej roli w diagnostyce gruźlicy z powodu niewielkiej ich czułości i swoistości [BIII]

Badania morfologiczne i biochemiczne krwi są mało czułe i swoiste w diagnostyce gruźlicy. Odczyn opadania krwinek czerwonych zwykle jest przyspieszony i stwierdza się podwyższone stężenie białka C-reaktywnego. Liczba krwinek białych zazwyczaj jest prawidłowa, może jednak występować niewielka leukocytoza lub leukopenia. Często stwierdza się niedokrwistość monocytarną. Może również występować obniżone stężenie sodu, które jest związane z nieprawidłowym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego, a także nietolerancja glukozy lub podwyższone stężenie wapnia w surowicy.

W obrazie radiologicznym klatki piersiowej stwierdza się zwykle zacinienia, najczęściej zlokalizowane w szczytowo-tylnych segmentach płatów górnych lub w szczytowych segmentach płatów dolnych. Zmiany mogą być jedno- lub obustronne. W zacinieniach często widoczne są przejaśnienia, które odpowiadają tworzącym się jamom. Czasami zmiany mogą przyjmować postać otorbionego guza, tak zwanego gruźliczaka lub serzaka. W obrębie tych zmian mogą być widoczne zwapnienia. Naciekowi często towarzyszą zmiany plamiste odpowiadające rozsiewom, które mogą mieć charakter grubo plamisty lub wielopostaciowy. Niekiedy przyjmują one postać drobnoplamistych rozsianych równomiernie w obu płucach zmian, wynikających z krwiopochodnego rozsiewu określanego jako prosowaty.

Przebieg gruźlicy zwykle jest przewlekły, z okresami zaostrzeń i remisji. W okresie remisji dochodzi do częściowego lub całkowitego włóknienia zmian. Powoduje to często widoczny obraz zmian włóknisto-guzkowych w szczytach płuc, niekiedy obejmujących cały płat lub nawet płuco, z pociąganiem śródpiersia na stronę chorą. W miarę postępu choroby pogrubieniu ulegają również ściany jam i dochodzi do rozwoju gruźlicy włóknisto-jamistej. W marskich obszarach płuc widoczne są rozstrzenie oskrzeli. Szczególnie często dochodzi do marskości płata środkowego. Choć zmiany gruźlicze zwykle umiejscowione są w płatach górnych i w segmentach szczytowych płatów dolnych, to

zdarzają się również izolowane zmiany w dolnych polach płuc. Może to występować nawet u 30% chorych, głównie u osób w podeszłym wieku i z zaburzeniami odporności [4, 5].

Rekomendacja 4

Na gruźlicę wskazują zmiany w obrazie radiologicznym klatki piersiowej, ale prawidłowy wynik tego badania nie wyklucza gruźlicy [AIII]

Rekomendacja 5

Wskazaniem do wykonania zdjęcia radiologicznego klatki piersiowej jest kaszel trwający powyżej 3 tygodni [AIII]

Obraz radiologiczny w przebiegu gruźlicy płuc jest dość charakterystyczny, ale niepatognomiczny dla choroby. Podobne zmiany mogą występować w innych schorzeniach, takich jak rak płuca lub przerzuty nowotworowe z innego narządu. Ciężkie okrągłe w gruźlicy płuc może być trudny do odróżnienia od raka płuca, stąd w takich przypadkach zaleca się leczenie operacyjne. Uwidocznienie zwapnienia w guzkach nie pozwala z całą pewnością odróżnić zmian gruźliczych od nowotworowych. Różnicowanie z rakiem płuca wymaga również uwidocznienia zwężenia oskrzela lub dużej jamy o pogrubiałych ścianach. Serowate zapalenie płuc wymaga różnicowania z zapaleniem o innej etiologii, a zmiany rozsiane typu prosowatego należy różnicować przede wszystkim ze zmianami śródmiąższowymi płuc, z wirusowym zapaleniem płuc, ostrym kwasochłonnym zapaleniem płuc, zapaleniem płuc wywołanym *Pneumocystis jirovecii*, a także z rozsiewem chłonnym procesu nowotworowego.

Tomografia komputerowa klatki piersiowej jest bardziej czułym badaniem w diagnostyce gruźlicy niż klasyczne badanie radiologiczne. Bywa szczególnie pomocna w przypadku powiększenia węzłów chłonnych w obrębie klatki piersiowej, jak również i innych zmian w śródpiersiu. Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości może wykazać obecność zmian rozsianych niewidocznych w pierwszym okresie w badaniu radiologicznym klatki piersiowej.

Rekomendacja 6

Rozpoznanie gruźlicy płuc należy oprzeć na wyhodowaniu prątków gruźlicy z płwociny wykrztuszonej spontanicznie lub indukowanej albo z materiału z drzewa oskrzelowego uzyskanego w czasie bronchoskopii [AIII]

Pewne rozpoznanie gruźlicy można ustalić jedynie na podstawie badania mikrobiologicznego [5, 6]. Podstawowym materiałem do badania jest płwocina, wykrztuszona samoistnie lub indukowana inhalacją NaCl. Niekiedy konieczne jest wykonanie bronchoskopii, która pozwala na pobranie wydzieliny do badania bakteriologicznego oraz umożliwia różnicowanie z rakiem.

Piśmiennictwo:

1. Sahn S.A., Neff T.A. Miliary tuberculosis. *Am. J. Med.* 1974; 56: 495–505.
2. Kim Y.J., Pack K.M., Jeong E. i wsp. Pulmonary tuberculosis with acute respiratory failure. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 1625–1630.
3. Jacob J.T., Mehta A.K., Leonard M.K. Acute forms of tuberculosis in adults. *Am. J. Med.* 2009; 122: 12–17.
4. Zięba M. Obraz kliniczny gruźlicy płuc. W: Grzelewska-Rzymowska I. (red.). Gruźlica płuc. Sesja-Lódź 2003: 69–98.
5. Geng E., Kreiswirth B., Burzyński J. i wsp. Clinical and radiographic correlates of primary and reactivation tuberculosis. A molecular epidemiology study. *JAMA* 2005; 293: 2740–2745.
6. Dunlap N.E., Bass J., Fujiwara P. i wsp. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1376–1395.

Gruźlica pozapłucna

Rekomendacja 1

Ponieważ gruźlica może dotyczyć każdego narządu, należy uwzględnić to rozpoznanie przy występowaniu niespecyficznych objawów, a zwłaszcza przy przewlekłej gorączce niejasnego pochodzenia, szczególnie jeśli towarzyszą jej zmiany radiologiczne w płucach [AIII]

Rekomendacja 2

W każdym przypadku podejrzenia gruźlicy pozapłucnej należy poszukiwać prątków w płwocinie i wykonać tomografię komputerową klatki piersiowej, nawet jeśli nie stwierdza się zmian w przeglądowym zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej [AIII]

Rekomendacja 3

Ustalenie pewnego rozpoznania gruźlicy pozapłucnej wymaga wyhodowania prątków z materiału pobranego z zajętego narządu. Do diagnostyki należy wykorzystywać metody opisane w rozdziale „Mikrobiologiczne metody diagnozowania gruźlicy” [AIII]

Gruźlica pozapłucna może dotyczyć każdego narządu lub układu. Zmiany pozapłucne mogą rozwijać się przez ciągłość, częściej jednak docho-

dzi do rozsiewu drogą naczyń krwionośnych lub chłonnych, podczas zakażenia pierwotnego lub w wyniku wznowy [1]. Częstość gruźlicy pozapłucnej wynosi według różnych danych od 4,5 do 35% wszystkich zachorowań na gruźlicę [1, 2].

Gruźlica pozapłucna często występuje w przebiegu innych chorób, które mogą utrudniać jej rozpoznanie [1]. Objawy gruźlicy pozapłucnej są bardzo różnorodne i zwykle niespecyficzne, co powoduje opóźnienie w ustaleniu etiologii nawet do kilku lat [3]. Często nie są one silnie wyrażone i dotyczą przede wszystkim zajętego narządu. W gruźlicy rozsianej, a także w części przypadków gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i gruźlicy osierdzia, występują stany gorączkowe, poty, osłabienie, utrata masy ciała z mniej lub bardziej zaznaczonymi objawami z poszczególnych narządów [4]. Gruźlica, w szczególności pozapłucna, powinna być uwzględniana w różnicowaniu przyczyn gorączki o nieustalonej etiologii [5]. Pozapłucną gruźlicę należy podejrzewać we wszystkich przypadkach niejasnych zmian narządowych przy stwierdzeniu aktywnej lub przebytej gruźlicy płuc [1, 4]. Nieobecność zmian gruźliczych w płucach nie wyklucza jednak jej pozapłucnej lokalizacji. Podejrzenie choroby może budzić dodatni odczyn tuberkulinowy, ale ujemny nie wyklucza rozpoznania, gdyż wielu chorych ma zmniejszoną odpowiedź immunologiczną z powodu immunosupresji [3]. Ustalenie rozpoznania wymaga wyhodowania prątków gruźlicy z bioptatów zajętego narządu, co często jest trudne. U części chorych na gruźlicę pozapłucną można wykryć w płwocinie prątki nawet przy prawidłowym obrazie radiologicznym klatki piersiowej [6].

Gruźlicze zapalenie opłucnej

Rekomendacja 4

Pewne rozpoznanie gruźliczego zapalenia opłucnej ustala się na podstawie wyhodowania prątków z płynu opłucnowego, płwociny lub z wycinka opłucnej. Pomocnicze znaczenie może mieć ocena histopatologiczna wycinków z opłucnej, oznaczanie aktywności ADA lub stężenia interferonu γ w płynie opłucnowym [AIII]

Zapalenie opłucnej stanowi najczęstszą lokalizację pozapłucną gruźlicy [2]. Gruźlica opłucnej często pojawia się w niedługim czasie po zakażeniu prątkiem gruźlicy, ale może również wystąpić we wznowie [7]. Najczęściej manifestuje się podwyższeniem ciepłoty ciała, złym samopoczuciem, bólem w klatce piersiowej,

zwykle jednostronnym i nasilającym się przy oddychaniu [7]. Występuje przede wszystkim u młodych dorosłych, ale opisywano również przypadki GZO występujące u ludzi starszych, przebiegające bez zwyżki ciepłoty ciała.

W badaniu radiologicznym klatki piersiowej obserwuje się cechy sugerujące występowanie płynu w jamie opłucnowej. Rozstrzygające jest badanie ultrasonograficzne. Zmiany mięszkowe w płucach stwierdza się w badaniu radiologicznym u około 20%, a w badaniu CT u 40–80% chorych na GZO [8]. Należy wykonać nakłucie klatki piersiowej z pobraniem płynu opłucnowego do badań diagnostycznych. Makroskopowo płyn jest zwykle przejrzysty, opalizujący i gęstniejący [7]. W badaniu biochemicznym wykazuje cechy wysięku zgodnie z kryteriami Lighta, a w ocenie mikroskopowej wśród komórek dominują limfocyty (> 80%) [9]. Opisano również przypadki GZO, w których w początkowej fazie choroby w płynie opłucnowym przeważały granulocyty obojętne [7]. W badaniu mikroskopowym płynu opłucnowego prątki wykrywa się u 5–20%, a w posiewie u 25–50% chorych [8, 9]. W płwocinie, szczególnie indukowanej, można wykryć prątki nawet u 50% chorych na GZO [8]. W przypadkach niejasnych należy wykonać przezskórną biopsję opłucnej (igłą Cope'a lub Abramsa) z pobraniem kilku (optymalnie 5) wycinków [10]. Lepsze wyniki daje pobranie wycinków z opłucnej podczas torakoskopii [11]. Wycinki z opłucnej powinny być posiane na odpowiednich dla prątków pożywkach i ocenione przez patomorfologa. Pewne rozpoznanie gruźlicy opłucnej wymaga stwierdzenia prątków gruźlicy w płwocinie, w płynie z opłucnej lub w materiale uzyskanym z biopsji [7]. Ocena aktywności dezaminazy adenozyminy (ADA) lub stężenia interferonu gamma w płynie opłucnowym mogą być pomocne w rozpoznawaniu GZO [12–15].

Największe znaczenie w różnicowaniu etiologii płynów w jamie opłucnej ma zestawienie różnych wyników laboratoryjnych z objawami klinicznymi [15].

Gruźlica węzłów chłonnych

Rekomendacja 5

Diagnostykę w kierunku gruźlicy węzłów chłonnych należy podjąć przy powolnym powiększeniu węzłów chłonnych śródpiersiowych lub obwodowych, najczęściej w okolicy szyi, które z czasem rozmiękają i tworzą przetoki. Nie towarzyszą temu nasilone objawy ogólne. Rozpoznanie gruźlicy wymaga wyhodowania

prątków gruźlicy z węzła chłonnego usuniętego w całości lub z materiału z biopsji cienkoigłowej węzła [AIII]

Chorzy na gruźlicę obwodowych węzłów chłonnych zwykle są w dobrym stanie ogólnym [16]. Zmienione węzły chłonne lokalizują się najczęściej w okolicy nadobojczykowej lub mięśnia mostkowo-sutkowo-obojojczykowego, rzadziej w okolicy podszczękowej. Częściej występują zmiany jednostronne, po stronie prawej, a obustronne — u około 30% chorych. Do powiększenia węzłów chłonnych dochodzi powoli — w ciągu tygodni lub nawet miesięcy. Początkowo są one dość twarde i ruchome, a skóra nad nimi jest niezmienną. W miarę powiększenia się węzłów, których wymiar może dochodzić nawet do 8 cm, stają się miękkie, tkanki otaczające zostają wciągnięte w proces chorobowy, skóra nad nimi staje się matowa i zaczerwieniona, mogą tworzyć się przetoki, z których wydobywa się ropna wydzielina [4].

U niezakażonych HIV chorych na gruźlicę węzłów chłonnych OT jest zwykle dodatni [16]. Gruźlicę węzłów chłonnych można rozpoznać po wyhodowaniu prątków gruźlicy z usuniętego węzła lub z biopsji cienkoigłowej. Nie należy pobierać wycinków z węzła, gdyż może to prowadzić do tworzenia przetok. Konieczna jest identyfikacja typu prątków, gdyż mykobakterioza węzłów chłonnych wymaga odmiennego leczenia niż gruźlica.

Gruźlica kostno-stawowa

Rekomendacja 6

Diagnostykę w kierunku gruźlicy kostno-stawowej należy podjąć przede wszystkim przy zmianach obejmujących kręgosłup lub pojedynczy duży staw, które manifestują się bólem i ograniczeniem ruchomości stawu, mają charakter przewlekły, prowadzący do powstania przetok i zimnych ropni w tkankach miękkich, ze złamaniem kręgosłupa lub kątowym złamaniem kręgosłupa z powstaniem garbu. Prątków należy poszukiwać w zawartości zimnego ropnia, w płynie maziówkowym lub w wyskrobinach kostnych [AIII]

Gruźlica kostno-stawowa dotyczyła dawniej głównie dzieci, aktualnie występuje raczej u osób starszych, po 65. roku życia [4, 17].

Do zmian kostno-stawowych dochodzi w wyniku krwiopochodnego rozsiewu prątków [1, 4, 18]. Osadzają się one w miejscach bogato unaczynionych o zwolnionym przepływie krwi,

czyli w nasadach kości długich oraz w trzonach kręgowych [17]. Najczęstszą lokalizacją gruźlicy kostno-stawowej jest kręgosłup, staw biodrowy i kolanowy. Rzadziej zajęte są stawy kończyny górnej oraz drobne stawy dłoni i stóp [4, 17]. Do rzadkości należy zajęcie żeber. Zwykle zajęty jest jeden staw [4, 17]. Rozsiane zmiany kostne mogą występować wyłącznie w przypadkach immunosupresji.

Choroba ma charakter przewlekły i może się rozwijać przez wiele miesięcy, a nawet lat [17]. Na początku dolegliwości mają charakter wyłącznie lokalny [17]. Występuje ból i ograniczenie ruchomości zajętego stawu [4, 17]. W następnym okresie występuje miejscowy obrzęk. Zmiany stawowe mogą się upłynniać, przebiegać do otaczających tkanek i tworzyć tak zwany zimny ropień [1, 4, 17].

Za rozpoznaniem gruźlicy kostno-stawowej przemawia współistnienie gruźlicy płuc, co stwierdza się u 40–60% chorych [18]. Pomocne w rozpoznawaniu może być badanie radiologiczne, jak również tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny [18]. W obrębie kręgosłupa widzi się zwykle zwężenie szpary stawowej i ewentualny cień zimnego ropnia w tkankach miękkich. W zaawansowanej postaci gruźlicy kręgosłupa dochodzi do zniszczenia dwu sąsiednich lub większej liczby trzonów, a w konsekwencji do kąтового załamania kręgosłupa i powstania garbu. Uszkodzenie rdzenia kręgowego może spowodować objawy neurologiczne pod postacią niedowładów kurczowych lub wiotkich porażań kończyn dolnych [18]. Dowodem na gruźlicę kostno-stawową jest wyhodowanie prątków ze zmian chorobowych. Materiałem do badania mikrobiologicznego może być zawartość zimnego ropnia, płyn maziówkowy lub wyskrobiny kostne [4, 18]. Dodatkowo wyniki hodowli z płynu maziówkowego uzyskiwano nawet u 80% chorych.

Gruźlica układu moczowo-płciowego

Rekomendacja 7

Diagnostykę w kierunku gruźlicy układu moczowego należy wykonać w przypadku występowania przewlekłych objawów dyzurycznych i leukocyturii przy ujemnych wynikach klasycznych badań bakteriologicznych moczu [AIII]

Do zmian w układzie moczowo-płciowym dochodzi najczęściej w wyniku krwiopochodnego rozsiewu prątków po zakażeniu pierwotnym. W kłębuszkach nerkowych powstają gruźelki. W początkowym okresie zmiany te mogą ulec regresji, ale nawet wiele lat później może dojść do ich uaktywnienia [4, 19]. Zmiany ulegają wówczas

serowaceniowi i mogą się przebić do kanalików nerkowych, co powoduje obecność prątków w moczu. Przedostanie się prątków do moczu prowadzi do zakażenia moczowodu i pęcherza moczowego, a u mężczyzn również pęcherzyków nasiennych, najądrzy, jąder i prostaty [4]. Jeśli zmiany pierwotne lokalizują się w okolicy pętli Henlego, to może dojść do powstawania ziarniników w rdzeniu nerki, a następnie do tworzenia się jam.

Objawy gruźlicy narządu moczowego zwykle są skąpe. Mogą występować zaburzenia przy oddawaniu moczu i bóle w okolicy lędźwiowej [4]. W badaniu ogólnym moczu zwykle stwierdza się leukocyturię lub hematurię z niewielką ilością białka. Charakterystyczne jest występowanie tych zmian przy ujemnym wyniku badania bakteriologicznego moczu w kierunku bakterii Gram⁺ i Gram⁻ [7]. Wyhodowanie z moczu nieswoistych bakterii nie wyklucza gruźlicy, gdyż może dojść do rozwoju zakażeń mieszanych.

Na przeglądowym zdjęciu radiologicznym jamy brzusznej często widać zwapnienia w rzucie nerki lub dróg moczowych. Urografia wykazuje nieprawidłowe masy, jamy i zwapnienia w obrębie nerek oraz zwężenia i poszerzenia światła moczowodu. Gruźlica pęcherza moczowego powoduje nieregularny zarys jego wewnętrznej ściany.

Rekomendacja 8

O gruźlicy narządów płciowych może świadczyć powiększenie i bolesność jądra, najądrza lub prostaty u mężczyzn oraz nieregularne krwawienia miesiączkowe i trudności w zajściu w ciążę u kobiet [AIII]

Rekomendacja 9

W diagnostyce gruźlicy układu moczowo-płciowego zaleca się pobranie do badań bakteriologicznych na prątki co najmniej trzech porcji moczu (opisano w rozdziale „Mikrobiologiczne metody diagnostyki gruźlicy”), krwi miesiączkowej w pierwszych dwóch dniach cyklu lub wyskrobin macicy pod koniec cyklu miesiączkowego [AIII]

Rekomendacja 10

Rozpoznanie gruźlicy jajników lub jajowodów, a także pęcherzyków nasiennych, najądrzy, jąder lub prostaty wymaga wykonania posiewu na prątki i badania histologicznego materiałów z biopsji tych narządów [AIII]

Wyhodowanie prątków z moczu udaje się zwykle w 90% przypadków pod warunkiem wykonania co najmniej 3 posiewów [1, 19].

W przypadku zajęcia pęcherzyków nasieniowych, najądrzy, jąder lub prostaty zwykle dochodzi do powiększenia chorego narządu, czasem z równoczesną jego bolesnością. Dla rozpoznania gruźlicy w tych przypadkach wskazane jest wykonanie biopsji zmienionych chorobowo narządów. Badanie materiału uzyskanego z biopsji powinno być ukierunkowane bakteriologicznie na prątki i grzyby [4].

Do gruźlicy żeńskich narządów płciowych również dochodzi drogą wysiewu krwiopochodnego [4]. Najczęściej dotyczy to jajowodów [1, 20]. Stąd zakażenie może szerzyć się drogą wstępującą — powodując ograniczone zapalenie otrzewnej, lub zstępującą — wywołując zapalenie macicy [20]. Głównymi problemami u tych chorych są zaburzenia miesiączkowania i bezpłodność [1, 21]. W przypadku zajęcia jamy macicy najlepszą metodą rozpoznania choroby jest badanie bakteriologiczne wyskrobin jamy macicy pobranych pod koniec cyklu miesiączkowego. Można też badać krew miesiączkową w pierwszych dniach cyklu [20]. Czas wykonywania tych badań jest bardzo istotny, gdyż ziarniniaki gruźlicze złuszcza się podczas miesiączki i potrzebny jest czas do ich odtworzenia [20]. Do ustalenia rozpoznania gruźlicy jajowodów i jajników wymagana jest biopsja z oceną bakteriologiczną i histologiczną [20].

Gruźlica przewodu pokarmowego

Rekomendacja 11

Gruźlicę narządów jamy brzusznej należy podejrzewać u chorych z powolnym rozwojem choroby, w ciężkim stanie, długotrwale gorączkujących, z chudnięciem, z przewlekłą biegunką występującą na zmianę z zaparciami oraz z powiększeniem objętości brzucha [AIII]

Rekomendacja 12

W celu rozpoznania gruźlicy otrzewnej konieczne jest pobranie materiału podczas laparoskopii lub zabiegu operacyjnego. W celu rozpoznania gruźlicy jelit należy pobrać materiał podczas kolonoskopii lub specjalnych technik pozwalających na obejrzenie jelita cienkiego [AIII]

Gruźlica w obrębie jamy brzusznej może obejmować cały przewód pokarmowy — od

jamy ustnej do odbytu, a także otrzewną, zaotrzewnowe węzły chłonne, trzustkę, śledzionę i wątrobę [1, 22]. Do zmian w jamie brzusznej może dochodzić w przebiegu zakażenia pierwotnego drogą rozsiewu krwiopochodnego, drogami limfatycznymi z zajętych węzłów chłonnych a także z sąsiednich narządów (szczególnie z jajników). W krajach wysoko rozwiniętych gruźlica narządów jamy brzusznej jest obecnie rzadko spotykana.

Gruźlica narządów jamy brzusznej w wielu przypadkach przebiega przewlekle, w ciągu wielu tygodni, a nawet miesięcy [22]. U części chorych dominują zmiany jelitowe, w innych przypadkach zajęcie węzłów chłonnych lub zapalenie otrzewnej. Chorzy zgłaszają bóle brzucha, biegunki lub zaparcia, niekiedy nudności i wymioty [4]. Mogą występować objawy ogólne, takie jak podwyższenie ciepłoty ciała, poty, chudnięcie, zespół złego wchłaniania [1, 22]. Przedmiotowo stwierdza się powiększenie rozmiarów brzucha, czasem zmiany guzowate sugerujące chorobę nowotworową [23]. Wyniki badań ultrasonograficzne i tomokomputerowe jamy brzusznej wykazują powiększenie węzłów chłonnych, występowanie płynu, niekiedy zmiany w innych narządach [23, 24]. Badanie kontrastowe przewodu pokarmowego obrazuje zaburzenia pasażu, zwężenia lub przetoki. Stosunkowo często gruźlica narządów jamy brzusznej pozostaje długo nierozpoznana. Gruźlica otrzewnej, szczególnie jeśli wystąpi u osoby nadużywającej alkoholu, bywa mylnie traktowana jako marskość wątroby.

Najlepszym badaniem diagnostycznym w gruźlicy otrzewnej jest laparoscopia, która pozwala obejrzeć otrzewną [25]. Zwykle jest ona matowa i pokryta gruzelkami, mogą jednak dominować zrosty. W czasie laparoskopii należy pobrać wycinki do badania histologicznego i bakteriologicznego [25]. Płyn otrzewnowy w przebiegu gruźlicy jest limfocytarnym wysiękiem, ze zwiększoną aktywnością ADA.

Gruźlica jelit niejednokrotnie rozpoznana jest dopiero dzięki zabiegowi operacyjnemu wykonanemu z nagłych wskazań, z powodu zaburzeń drożności przewodu pokarmowego lub krwotoku. Rozpoznanie gruźlicy jelit wymaga pobrania wycinków w czasie kolonoskopii. Może ona ujawnić guzki lub owrzodzenia, zwykle na granicy jelita grubego i cienkiego. Pomocne są techniki pozwalające na obejrzenie i pobranie wycinków z jelita cienkiego [22]. Podstawowym problemem jest różnicowanie gruźlicy jelit z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w której także stwierdza się nieserowaciejące ziarniniaki.

Gruźlica ośrodkowego układu nerwowego

Gruźlica ośrodkowego układu nerwowego może występować pod różnymi postaciami. Najczęściej jest to zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, rzadziej stwierdza się gruźliczaki, ropnie lub zapalenie mózgu [26, 27].

Rekomendacja 13

Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu należy podejrzewać u chorych w ciężkim stanie, u których w poprzedzających tygodniach występowały objawy złego samopoczucia, brak łaknienia, pobudzenie, bóle głowy i wymioty, a następnie pojawiły się objawy neurologiczne, najczęściej porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia orientacji i drgawki, a w kolejnej fazie występują objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego i zakrzepicy naczyniowej [AIII]

Rekomendacja 14

Pewne rozpoznanie gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wymaga wyhodowania prątków gruźlicy z płynu mózgowo-rdzeniowego [AIII]

Pewne rozpoznanie gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wymaga wyhodowania prątków gruźlicy z płynu mózgowo-rdzeniowego. Udaje się to u 40–80% chorych, ale na wynik trzeba długo czekać. W badaniu bezpośrednim prątka wykrywa się tylko w 20–37% przypadków, ale częściej, jeśli wykonuje się je z kilku różnych próbek płynu [4].

Rekomendacja 15

Zaleca się wysunięcie podejrzenia gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i rozpoczęcie leczenia przeciwprątkowego na podstawie trwającego co najmniej 1–2 tygodni okresu zwiastunowego, przewagi limfocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym ze zwiększeniem stężenia białka > 100 mg/dl i zmniejszeniem stosunku stężenia glukozy do < 60% wartości w surowicy, przy stwierdzeniu w badaniu CT lub MRI zmian na podstawie mózgu i występowaniu zmian gruźliczych w innych narządach [AIII]

Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jest ciężką chorobą, która nieleczona z reguły kończy się zgonem. Zwykle przebiega ona w 3 etapach. Pierwszy może trwać kilka tygodni lub miesięcy i przebiega z bólami głowy, złym samopoczuciem,

pobudzeniem, brakiem łaknienia oraz wymiotami. W drugim pojawiają się objawy neurologiczne, najczęściej porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia pamięci i orientacji, niekiedy także drgawki. W końcowej fazie występują objawy wzmożonego ciśnienia czaszkowego i zakrzepicy naczyniowej [4]. Opóźnienie rozpoznania pogarsza rokowanie [26].

Wstępne rozpoznanie gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych należy oprzeć na następujących przesłankach klinicznych:

- objawy zwiastunowe (wymioty, bóle głowy) powinny trwać co najmniej 7, a nawet 14 dni [28, 29];
- w płynie mózgowo-rdzeniowym musi być więcej niż 20, ale mniej niż 1000 komórek w ml, limfocyty powinny stanowić wśród nich co najmniej 60%, stężenie białka w płynie co najmniej 100 mg/dl, a stężenie glukozy mniej niż 60% wartości w surowicy [29, 30];
- w badaniu CT mózgu obserwuje się wysięk w komorach podstawnych lub w szczelinie Sylwiusza, zawały i wzmocnienie zakrętu;
- stwierdza się aktywną gruźlicę poza układem nerwowym [30].

U ciężko chorych na podstawie tych danych klinicznych można postawić wstępne rozpoznanie gruźlicy opon mózgowo-rdzeniowych i rozpocząć leczenie empiryczne [28–30].

Gruźlica osierdzia

Rekomendacja 16

Podejrzenie gruźliczego zapalenia osierdzia należy wysunąć u chorych z powolnie narastającą dusznością, bólami w klatce piersiowej pojawiającymi się przy zmianie pozycji, z powiększeniem sylwetki serca i wypełnieniem żył szyjnych, z płynem w osierdziu obserwowanym w badaniu USG, CT lub MRI [AIII]

Rekomendacja 17

Pewne rozpoznanie gruźliczego zapalenia osierdzia wymaga wyhodowania prątków gruźlicy z płynu osierdziowego lub z wycinka pobranego z osierdzia [AIII]

Rekomendacja 18

W rozpoznaniu gruźliczego zapalenia osierdzia pomocne jest wykazanie zwiększonego stężenia ADA, INF γ w płynie osierdziowym [AIII]

Do zmian gruźliczych w osierdziu najczęściej dochodzi w wyniku przejścia zakażenia z węzłów chłonnych śródpiersia [31]. Chorzy na zapalenie osierdzia skarżą się na duszność, kaszel i ból w klatce piersiowej nasilające się przy zmianie pozycji. Stwierdza się przyśpieszenie tętna, zwiększenie obszaru słumienia sercowego, wypełnienie żył szyjnych, powiększenie wątroby i obrzęki w okolicach kostek [32]. Najlepszym badaniem umożliwiającym stwierdzenie płynu w osierdziu jest echokardiografia, ale można go również wykryć w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym [31]. O gruźliczej etiologii płynu w osierdziu należy myśleć przy powolnym rozwoju choroby, u chorych z podwyższoną ciepłotą ciała, z nocnymi potami, z chudnięciem, przy współistnieniu gruźlicy w innych narządach, na przykład płuc lub opłucnej [31, 32]. Zdarzają się również przypadki o ostrym początku i szybkim przebiegu. W badaniu tomokomputerowym klatki piersiowej stwierdza się często powiększenie węzłów chłonnych wnęk lub śródpiersia [32].

Nakłucie osierdzia i usunięcie płynu należy wykonać w każdym przypadku stwierdzenia w worku osierdziowym dużej ilości płynu o nieustalonej etiologii. W przebiegu gruźlicy płyn osierdziowy często jest krwisty, zawiera zwiększoną liczbę komórek i wysokie stężenie białka (powyżej 30 g/l) [31]. Pewne rozpoznanie gruźlicy wymaga wyhodowania prątków z płynu osierdziowego lub z bioptatu osierdzia. Hodowla prątków zajmuje jednak wiele czasu i udaje się je wyhodować z płynu osierdziowego w 33–75% przypadków [31], a z wycinków z osierdzia w 64–100% [33]. Rozpoznanie gruźlicy można również ustalić przy stwierdzeniu serowaciejących ziarniniaków i prątków w materiale z biopsji osierdzia. Pomocne może być poszukiwanie prątków gruźlicy w płwocinie, popłuczynach żołądkowych, moczu, materiale z biopsji węzłów chłonnych i opłucnej [31]. Argumentem przemawiającym za gruźliczą etiologią płynu jest wzrost aktywności ADA oraz stężenia $\text{INF}\gamma$ w płynie osierdziowym [31, 32].

Gruźlica rozsiana

Rekomendacja 19

Gruźlica rozsiana należy do najcięższych pozapłucnych postaci choroby i można ją rozpoznać, gdy zajęte są co najmniej dwa narządy, chorzy zgłaszają podwyższoną ciepłotę ciała, nocne poty i chudnięcie, mogą występować cechy zajęcia płuc, gruzelki na dnie oka, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, powiększenie wątroby,

śledziony lub węzłów chłonnych a także zmiany skórne a we krwi stwierdza się niedokrwistość, leukocytozę bądź leukopenię [AIII]

Do zmian rozsianych w gruźlicy dochodzi w przebiegu masywnego przedostania się prątków do krwiobiegu [4]. Może to wystąpić u małych dzieci, bezpośrednio po zakażeniu pierwotnym, również u ludzi starszych w wyniku reaktywacji lub powtórnego zakażenia [34].

Przebieg choroby zwykle jest ostry, zmiany często dotyczą również opon mózgowo-rdzeniowych, a na dnie oka mogą być widoczne gruzelki [35]. Wystąpić mogą także ostre zmiany skórne [36]. U ludzi w podeszłym wieku i w immunosupresji rozsiana postać choroby przebiega bardziej przewlekłe i skrycie, w pierwszym okresie choroby często bez widocznych zmian w obrazie radiologicznym klatki piersiowej i rzadziej obserwuje się zmiany na dnie oka. Często stwierdza się stany gorączkowe lub podgorączkowe a u części chorych pojawia się kaszel i duszność, czasem ból głowy lub brzucha [4, 36, 37]. Rzadziej dochodzi do objawów niewydolności oddechowej lub uogólnionego wewnątrznaczyniowego wykrzepiania [36, 37]. Przedmiotowo można stwierdzić powiększone obwodowe węzły chłonne, wątrobę i śledzionę.

Na zdjęciach radiologicznych klatki piersiowej mogą być widoczne drobne zmiany rozsiane równomiernie w obrębie obu płuc. W przypadkach wątpliwych warto wykonać tomografię komputerową. W badaniu krwi często stwierdza się niedokrwistość, czasami leukopenię lub pancytopenię, ale niekiedy odczyny białaczkowe [36]. Często stwierdza się także zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych.

Rekomendacja 20

Przy podejrzeniu gruźlicy rozsianej należy poszukiwać prątków w indukowanej płwocinie, w płynie opłucnowym, materiale z biopsji wątroby lub węzłów chłonnych. Przy zmianach w morfologii krwi — w materiale z biopsji szpiku, a przy bólach głowy — również w płynie mózgowo-rdzeniowym [AIII]

Rozpoznanie gruźlicy rozsianej wymaga wyhodowania prątków gruźlicy. Należy ich poszukiwać przede wszystkim w płwocinie, niezależnie od tego, czy obserwuje się zmiany w obrazie radiologicznym klatki piersiowej. Przy stwierdzeniu zmian w płucach należy wykonać bronchofiberoskopię i poszukiwać prątków w popłuczynach

oskrzelowych. Wskazane jest również wykonanie biopsji płuca. U chorych z rozsianą gruźlicą z płwociny i materiału pobranego podczas bronchofiberoskopii można wyhodować prątki u ponad 50% [37]. W przypadku występowania płynu w jamie opłucnowej należy wykonać posiew płynu i biopsję opłucnej oraz wyczuwalnych obwodowych węzłów chłonnych. Posiewy moczu należy wykonać niezależnie od tego, czy wykrywa się jakieś zmiany w ogólnym jego badaniu. W przypadku stwierdzenia zmian we krwi obwodowej wskazana jest biopsja szpiku, w której można u 67% chorych stwierdzić ziarniniaki, u 27% zmiany serowate, a u 25% prątki gruźlicy [37]. W przypadku wykrycia biochemicznych cech uszkodzenia wątroby zalecana jest biopsja. W wycinkach pobranych z wątroby można stwierdzić ziarniniaki, u 88–100% chorych, serowacenie — u 40% a prątki udaje się wyhodować u 40% [4]. U chorych z bólami głowy wskazane jest wykonanie nakłucia lędźwiowego i posiew płynu mózgowo-rdzeniowego [4].

Rekomendacja 21

Stwierdzenie serowacujących ziarniniaków przy podejrzeniu rozsianej gruźlicy upoważnia do postawienia wstępnego rozpoznania i wdrożenia leczenia przeciwprątkowego [AIII]

Rozpoznanie rozsianej postaci gruźlicy trzeba postawić szybko, gdyż opóźnienie w podjęciu leczenia grozi śmiercią chorego [34]. Stwierdzenie w biopsji ziarniniaków, a nawet serowacenia nie jest bezwzględnym dowodem na gruźlicę [4]. Z uwagi jednak na względnie długi czas potrzebny do hodowli prątków, wykrycie serowacujących ziarniniaków łącznie z odpowiednim przebiegiem klinicznym pozwala na postawienie wstępnego rozpoznania i rozpoczęcie leczenia przeciwprątkowego [37]. Niespecyficzne objawy powodują, że choroba często jest rozpoznana dopiero po śmierci [36, 37].

Gruźlica skóry

Rekomendacja 22

Podejrzenie gruźlicy skóry należy postawić u osób ze zmniejszoną odpornością w przebiegu krwiopochodnych wysiewów, przy przebiegu zmian gruźliczych innych narządów z powstaniem przetok, a także w przypadku uszkodzenia skóry i zakażenia prątkami z zewnątrz [AIII]

Rekomendacja 23

Rozpoznanie gruźlicy skóry wymaga pobrania wycinka i badania metodami mikrobiologicznymi i histologicznymi [AIII]

W zależności od drogi szerzenia się zakażenia, zmiany skórne w przebiegu gruźlicy można podzielić na 3 grupy (zewnątrzpochodne, wewnątrzpochodne czyli szerzące się przez ciągłość i postaci krwiopochodne). Do zakażenia z zewnątrz dochodzi z reguły po uprzednim uszkodzeniu skóry. U osób, które nie zetknęły się jeszcze z gruźlicą powstaje guzek, a następnie owrzodzenie i powiększenie okolicznych węzłów chłonnych. U osób zakażonych w przeszłości prątkiem powstaje grudka, która następnie rogowacieje i przyjmuje postać brodawki [38]. Zakażenie wewnątrzpochodne występuje przede wszystkim u chorych na gruźlicę innych narządów (głównie węzłów chłonnych, kości lub najądrza). Zmiany gruźlicze niejednokrotnie przebiegają się przez skórę, tworząc przetoki. Postać ta może też wiązać się z zakażeniem w okolicy naturalnych otworów (jamy ustnej, odbytu), u chorych z zaawansowaną gruźlicą płuc lub jelit i z zaburzeniami odporności. W wyniku rozsiewu krwiopochodnego mogą powstawać dwa typy zmian. Jedną z nich jest toczek pospolity (*lupus vulgaris*), który przybiera postać bezobjawowych, wolno powiększających się guzków lub płytek, które mogą ulec owrzodzeniu [38, 39]. Drugą krwiopochodną postacią jest gruźlica rozsiana, która charakteryzuje się powstawaniem drobnych zmian w obrębie całej skóry [39]. Występuje zwykle w przebiegu rozsianej gruźlicy ze zmianami w innych narządach. Niektórzy autorzy do gruźlicy skóry zaliczają również gruźlicę sutka, do której dochodzi przy wstecznym przepływie chłonki z zajętych węzłów chłonnych śródpiersia, pachowych lub szyjnych [39]. Należy pamiętać o konieczności jej wykluczenia szczególnie u młodszych chorych, diagnozowanych z powodu zmian w sutku.

Gruźlica górnych dróg oddechowych

Rekomendacja 24

Gruźlica górnych dróg oddechowych może dotyczyć nosa, jamy ustnej, gardła lub krtani a jej rozpoznanie wymaga wykonania biopsji zmienionych chorobowo narządów z oceną bakteriologiczną i histopatologiczną pobranych materiałów [AIII]

Rekomendacja 25

W diagnostyce gruźlicy górnych dróg oddechowych nie zaleca się wykonywania rozmazów z gardła [AIII]

Gruźlica górnych dróg oddechowych występuje rzadko [2]. Może ona dotyczyć wszystkich części górnych dróg oddechowych — jamy nosowej lub ustnej, gardła, migdałków i krtani. Gruźlica krtani aktualnie występuje rzadko, dawniej dość często towarzyszyła zaawansowanej gruźlicy płuc, ale zdarza się też jako zmiana izolowana [40]. W przeciwieństwie do innych pozapłucnych postaci gruźlicy jest chorobą zakaźną.

Gruźlica jamy nosowej zwykle charakteryzuje się występowaniem ropnej wydzieliny. Niekiedy stwierdza się zmiany o typie tocznia, które mogą doprowadzić do przebiccia przegrody nosowej. Może także dochodzić do zmian w zatokach szczękowych. Gruźlica jamy ustnej charakteryzuje się występowaniem grudek lub owrzodzeń na języku, w nosogardzieli, w obrębie migdałków podniebiennych. Poprzez trąbkę Eustachiusza może dochodzić do zmian w uchu środkowym [40]. Objawami gruźlicy krtani jest chrypka, utrudnione i bolesne połykanie pokarmów. Rzadko dochodzi do obturacji górnych dróg oddechowych. Objawy są niecharakterystyczne, a rozpoznanie wymaga w każdym przypadku wykonania biopsji, oceny bakteriologicznej i histologicznej pobranego materiału. Nie zaleca się wykonywania wymazów z gardła na prątki. Wyniki mogą być dodatnie w przebiegu gruźlicy płuc bez współistnienia zmian w górnych drogach oddechowych. Ponadto wymaz z gardła może być zakażony bakteriami Gram⁺ i/lub Gram⁻, które uniemożliwiają przeprowadzenie badania w kierunku gruźlicy.

*Gruźlica narządu wzroku***Rekomendacja 26**

Gruźlica narządu wzroku może dotyczyć każdej jego struktury a jej rozpoznanie jest bardzo trudne i należy je oprzeć na wyhodowaniu prątków gruźlicy z pobranego płynu lub wycinków, ewentualne na dodatnich wynikach badań genetycznych lub histopatologicznych [AIII]

Rekomendacja 27

Na gruźlicę wskazują charakterystyczne gruzelki widoczne w błonie naczyniowej oka, przewlekle występująca śluzowo-ropna wydzielina, zaczerwienienie, łzawienie i uczucie ciała obcego w oku, po wykluczeniu innych chorób, które mogą przebiegać z podobnymi objawami [AIII]

Gruźlica narządu wzroku występuje rzadko, może dotyczyć około 1% wszystkich chorych z pozapłucną lokalizacją zmian [2, 4]. Do zmian w oku dochodzi w wyniku wysiewu krwiopochodnego, przez ciągłość z otaczających tkanek lub, bardzo rzadko, w wyniku egzogenego zakażenia pierwotnego w obrębie powiek lub spojówek [41]. Zajęte mogą być wszystkie części oka. Może występować zapalenie błony naczyniowej, siatkówki, nerwu wzrokowego i oczodołu [34, 42]. Stwierdzenie gruzelków na dnie oka jest bardzo charakterystyczne dla rozszianych zmian gruźliczych [34]. Zmiany w obrębie oczodołu mogą powodować wytrzeszcz a ponadto okresowe bóle głowy i krwawienia z nosa. Zajęcie powiek występuje zwykle wraz ze zmianami na skórze. Gruźlica spojówki i twardówki ma charakter przewlekłej choroby ziarniniakowej ze śluzowo-ropną wydzieliną, zaczerwienieniem, łzawieniem i uczuciem ciała obcego w oku. Zmianom w zewnętrznej części oka czasem towarzyszy powiększenie okolicznych węzłów chłonnych [42].

Rozpoznanie zmian w części zewnętrznej oka jest możliwe w wyniku biopsji i hodowli prątków z uzyskanego materiału [43]. Jeśli jednak zmiany dotyczą wewnętrznej części oka pobieranie wycinków jest zwykle bardzo trudne lub niemożliwe [43]. Wskazane jest pobieranie płynu z oka, ale jego ilość jest zwykle niewielka, co utrudnia wykrycie prątków [43]. W bardzo wielu przypadkach prawdopodobne rozpoznanie gruźlicy oka ustala się na podstawie wykluczenia innych chorób, które mogą dać podobne objawy.

Piśmiennictwo:

1. Reuter H., Wood R., Schaaf H.S., Donald P.R. Overview of extrapulmonary tuberculosis in adults and children. W: Schaaf H.S., Zumla A.I. (red.). Tuberculosis a comprehensive clinical reference. Saunders, Europe 2009: 377–390.
2. Korzeniewska-Kosela M. (red.) Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2010 roku. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa 2011.
3. Weir M.R., Thornton G.F. Extrapulmonary tuberculosis. Experience of a community hospital and review of the literature. Am. J. Med. 1985; 79: 467–478.
4. Iseman M.D. A clinician's guide to tuberculosis. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000: 145–252.
5. Arnov P.M., Flaherty J.P. Fever of unknown origin. Lancet 1997; 350: 575–580.
6. Parimon T., Spitters C.E., Muangman N., Euathrongchit J., Oren E., Narita M. Unexpected pulmonary involvement in extrapulmonary tuberculosis patients. Chest 2008; 134: 589–594.
7. Reuter H. Pleural effusion and empyema in adult tuberculosis. W: Schaaf H.S., Zumla A.I. (red.). Tuberculosis a comprehensive clinical reference. Saunders, Europe 2009: 342–350.
8. Porcel J.M. Tuberculous pleural effusion. Lung 2009; 187: 263–270.
9. Maskell N.A., Butland R.J.A. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. Thorax 2003; 58 (supl. 2): ii8–ii17.
10. Kirsch C.M., Kroe D.M., Azzi R.L., Jensen W.A., Kagawa F.T., Wehner J.H. The optimal number of pleural biopsy specimens for a diagnosis of tuberculous pleurisy. Chest 1997; 112: 702–706.
11. Metintas M., Ak G., Dundar E. i wsp. Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. Chest 2010; 137: 1362–1368.
12. Trajman A., Pai M., Dheda K. i wsp. Novel tests for diagnosing tuberculous pleural effusion: what works and what does not? Eur. Respir. J. 2008; 31: 1098–1106.
13. Burgess L.J., Maritz F.J., Le Roux I., Taljaard J.J. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Chest 1996; 109: 414–419.

14. Jiang J., Shi H.Z., Liang Q.Li, Qin S.M. Qin X.J. Diagnostic value of interferon-gamma in tuberculous pleurisy: a metaanalysis. *Chest* 2007; 131: 1133–1141.
15. Sales R.K., Vargas F.S., Capelozzi V.L. i wsp. Predictive models for diagnosis of pleural effusions secondary to tuberculosis or cancer. *Respirology* 2009; 14: 1128–1133.
16. Geldmacher H., Taube Ch., Kroeger C., Magnussen H., Kirsten D.K. Assessment of lymph node tuberculosis in Northern Germany: a clinical review. *Chest* 2002; 121: 1177–1182.
17. Malawski S. Gruźlica kości i stawów. W: Krakówka P., Rowińska-Zakrzewska E. (red.). Gruźlica. PZWL, Warszawa 1988: 151–167.
18. Storm M., Vlok G.J. Musculoskeletal and spinal tuberculosis in adults and children. W: Schaaf H.S., Zumla A.I. (red.). *Tuberculosis a comprehensive clinical reference*. Saunders, Europe 2009: 494–503.
19. Eastwood J.B., Corbishley C.M. Tuberculosis of the kidney and urinary tract. W: Schaaf H.S., Zumla A.I. (red.). *Tuberculosis a comprehensive clinical reference*. Saunders, Europe 2009: 438–449.
20. Ruszkowska M., Ruszkowski J. Gruźlica narządu rodowego. W: Krakówka P., Rowińska-Zakrzewska E. (red.). Gruźlica. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1988: 177–188.
21. Hassoun A., Jacquette G., Huang A., Anderson A., Smith M.A. Female genital tuberculosis: uncommon presentation of tuberculosis in the United States. *Am. J. Med.* 2005; 118: 1295–1296.
22. Sharma M.P., Ahuja V. Abdominal (gastrointestinal tract) tuberculosis in adults. W: Schaaf H.S., Zumla A.I. (red.). *Tuberculosis a comprehensive clinical reference*. Saunders, Europe 2009: 424–431.
23. Sheldon C.D., Probert C.S.J., Cock H. i wsp. Incidence of abdominal tuberculosis in Bangladeshi migrants in East London. *Tuber. Lung Dis.* 1993; 74: 12–15.
24. Portielje J.E., Lohle P.N., Van der Werf S.D., Puylaert J.B.C. Ultrasound and abdominal tuberculosis. *Lancet* 1995; 346: 379–380.
25. Menzies R.I., Fitzgerald J.M., Mulpeter K. Laparoscopic diagnosis of ascites in Lesotho. *Br. Med. J.* 1985; 291: 473–475.
26. Thwaites G.E. Tuberculosis of the central nervous system in adults. W: Schaaf H.S., Zumla A.I. (red.). *Tuberculosis a comprehensive clinical reference*. Saunders, Europe 2009: 401–412.
27. Christie L.J., Loeffler A.M., Honarmand S. i wsp. Diagnostic challenges of central nervous system tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14: 1473–1475.
28. Quan C., Lu C.Z., Qiao J., Xiao B.G., Li X. Comparative evaluation of early diagnosis of tuberculous meningitis by different assays. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44: 3160–3166.
29. Thwaites G.E., Chau T.T.H., Stępniewska K. i wsp. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet* 2002; 360: 1287–1292.
30. Thwaites G.E., Schoeman J.F. Update on tuberculosis of the central nervous system; pathogenesis, diagnosis and treatment. *Clin. Chest Med.* 2009; 30: 745–754.
31. Mayosi B.M. Tuberculous pericarditis and myocarditis in adults and children. W: Schaaf H.S., Zumla A.I. (red.). *Tuberculosis a comprehensive clinical reference*. Saunders, Europe 2009: 351–360.
32. Maisch B., Seferovic P.M., Ristić A.D. i wsp. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. Executive summary. The task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 587–610.
33. Reuter H., Burgess L.J., Schneider J., Van Vuuren W., Doubell A.F. The role of histopathology in establishing the diagnosis of tuberculous pericardial effusions in the presence of HIV. *Histopathology* 2006; 48: 295–302.
34. Jacob J.T., Mehta A.K., Leonard M.K. Acute forms of tuberculosis in adults. *Am. J. Med.* 2009; 122: 12–17.
35. Mehta S., Gilada I. Ocular tuberculosis in adults and children. W: Schaaf H.S., Zumla A.I. (red.). *Tuberculosis a comprehensive clinical reference*. Saunders, Europe 2009: 476–483.
36. Jacques J., Sloan J.M. The changing pattern of miliary tuberculosis. *Thorax* 1970; 25: 237–240.
37. Maartens G., Willcox P.A., Benatar S.R. Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities and outcome in 109 treated adults. *Am. J. Med.* 1990; 89: 291–296.
38. Hill M.K., Sanders Ch.V. Cutaneous tuberculosis. W: Schlossberg D. (red.). *Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections*. McGraw-Hill, New York 2006: 325–331.
39. Jordaán H.F., Schneider J.W. Dermatological manifestations of tuberculosis in adults and children. W: Schaaf H.S., Zumla A.I. (red.). *Tuberculosis a comprehensive clinical reference*. Saunders, Europe 2009: 484–493.
40. Kumar S., Roy B.C., Sharma S.C. Tuberculosis in otorhinolaryngology. W: Sharma S.K., Mohan A. (red.). *Tuberculosis*. Jaypee Brothers, Med. Publ. New Delhi 2009; 410–419.
41. Garg S.P., Chawla R., Venkatesh P. Ocular tuberculosis. W: Dharma S.K., Mohan A. (red.). *Tuberculosis*. Jaypee Brothers, Med. Publ. New Delhi 2009: 420–433.
42. Alvarez G.G., Roth V.R., Hodge W. Ocular tuberculosis: diagnostic and treatment challenges. *Int. J. Infect. Dis.* 2009; 13: 432–435.
43. Korzeniewska-Kosela M., Michalowska-Mitczuk D. Gruźlica pozapłucna. W: Rowińska-Zakrzewska E. (red.). Gruźlica w praktyce klinicznej. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2000: 143–185.

Gruźlica w szczególnych sytuacjach klinicznych

Zakażenie HIV

Rekomendacja 1

U osób zakażonych HIV, szczególnie ze zmniejszoną liczbą limfocytów CD4+ we krwi obwodowej poniżej 200/ml, u których pojawiają się ostre lub przewlekłe objawy infekcji dróg oddechowych oraz zmiany pozapłucne, należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku gruźlicy [AIII]

Zakażenie HIV jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na gruźlicę [1]. Do jej rozwoju może dojść już we wczesnym okresie zakażenia HIV, gdy liczba komórek CD4+ jest $\geq 200/\text{ml}$. Przebieg kliniczny jest wówczas typowy, jak w gruźlicy pierwotnej. Odczyn tuberkulinowy zwykle jest dodatni. Przebieg gruźlicy zmienia się, gdy liczba komórek CD4+ zmniejsza się poniżej 200/ml i jest tym cięższy, im większe upośledzenie odporności. Obraz kliniczny przypomina gruźlicę pierwotną. Choroba przebiega ostro, często z pozapłucną, wielonarządową lokalizacją i tworzeniem się ropni. Chorzy mają często jedynie objawy ogólnoustrojowe, niewskazujące na miejsce zmian, jak gorączka i chudnięcie. Zmiany lokalizują się w płucach, węzłach chłonnych, opłucnej i innych błonach surowiczych, w mózgu, w wątrobie, także w innych narządach. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej obserwuje się zacienienia mięsiste, często liczne, we wszystkich polach płucnych, z powiększeniem węzłów chłonnych w obrębie klatki piersiowej. Jamy tworzą się rzadko. U niewielkiej części chorych na potwierdzonej bakteriologicznie gruźlicę płuc obraz radiologiczny klatki piersiowej jest prawidłowy. Z tego względu, przy niewidocznieniu zmian na przeglądowym zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej, u chorych z objawami klinicznymi wskazane jest wykonanie CT o wysokiej rozdzielczości.

U chorych zakażonych HIV gruźlica rozsiana może mieć szczególnie ostry przebieg sugerujący posocznice bakteryjną z gorączką, dreszczami, dusznością i objawami związanymi z lokalizacją zmian na przykład neurologicznymi przy zajęciu ośrodkowego układu nerwowego. Wystąpić może ostra niewydolność oddechowa. Śmiertelność w tych przypadkach jest bardzo wysoka.

Rekomendacja 2

U chorych na AIDS podejrzanych o gruźlicę zaleca się pobranie do badań bakteriologicznych: płwociny, wydzieliny oskrzelowej, płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego, krwi, szpiku kostnego, płynu opłucnowego, wycinków pobranych z węzłów chłonnych, płuc, wątroby [AIII]

U chorych na AIDS wynik badania bakteriologicznego materiału z dróg oddechowych (płwocina, wydzielina oskrzelowa, BALF) częściej jest ujemny w porównaniu z chorymi niezakażonymi HIV. Potwierdzenie bakteriologiczne można jednak uzyskać u tych chorych z innych materiałów, takich jak krew, szpik kostny, płyn opłucnowy, obwodowe węzły chłonne itp. Pobranie różnych materiałów do badania zwiększa szanse na ustalenie rozpoznania [1–3].

*Przewlekła choroba nerek***Rekomendacja 3**

Przed rozpoczęciem dializoterapii wszyscy chorzy na przewlekłą chorobę nerek powinni mieć wykonane badanie radiologiczne klatki piersiowej oraz OT lub IGRA [AIII]

Rekomendacja 4

Ze względu na częstą pozapłucną lokalizację gruźlicy u chorych dializowanych, przy stwierdzeniu objawów lub zmian mogących odpowiadać chorobie wskazana jest odpowiednia diagnostyka. Diagnostyka bakteriologiczna powinna obejmować metody rekomendowane do diagnostyki pozapłucnych postaci gruźlicy [AIII]

U chorych dializowanych z powodu przewlekłej choroby nerek ryzyko zachorowania na gruźlicę jest wielokrotnie wyższe niż w całej populacji. Gruźlica zwiększa śmiertelność wśród chorych dializowanych, mimo że rzadko jest bezpośrednią przyczyną zgonu.

Wykazano częstsze zachorowania na gruźlicę wśród osób, u których na początku leczenia dializami OT wynosił ≥ 10 mm. Większość przypadków gruźlicy występuje w pierwszym roku dializ, zdarzają się zachorowania u osób dializowanych kilka lat.

Gruźlica u chorych dializowanych może mieć różną lokalizację: płucną, często pozapłucną i wielonarządową. Niecharakterystyczne dolegliwości

w przebiegu gruźlicy powodują konieczność zachowania szczególnej czujności w ocenie objawów i w diagnostyce różnicowej chorych na przewlekłą chorobę nerek [4, 5].

*Stan po przeszczepieniu narządów***Rekomendacja 5**

U chorych oczekujących na przeszczepienie narządu zaleca się wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej, IGRA lub OT. Stwierdzenie utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy u biorców przeszczepu jest wskazaniem do zastosowania chemioprophylaktyki. Powinny ją otrzymać również osoby oczekujące na transplantację, które przebyły w przeszłości gruźlicę i nie były z tego powodu właściwie leczone [AIII]

Rekomendacja 6

Ze względu na znaczne ryzyko zachorowania na gruźlicę u chorych po przeszczepieniu narządów, w przypadku wystąpienia objawów ostrego lub przewlekłego zakażenia, wskazana jest diagnostyka w kierunku płucnej lub pozapłucnej lokalizacji choroby, szczególnie w pierwszym roku po przeszczepieniu [AIII]

U osób po transplantacji narządów gruźlica występuje 20–74 razy częściej niż w populacji ogólnej; a po przeszczepieniu szpiku — 2-krotnie częściej. W latach 1991–2000 rozpoznano gruźlicę u 1,16% chorych po przeszczepieniu nerki wykonanym w Instytucie Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego [6]. Śmiertelność z powodu gruźlicy sięga 31% u chorych po przeszczepieniach narządów i 50% po przeszczepieniach szpiku. Gruźlica zwiększa ryzyko odrzucenia przeszczepu.

Większość przypadków gruźlicy występuje w ciągu pierwszych sześciu miesięcy po przeszczepieniu; wyjątkiem są osoby po transplantacji nerki, u których choroba rozwija się później. Osoby po transplantacji narządów najczęściej mają gruźlicę płuc (51% przypadków gruźlicy), u 16% chorych na gruźlicę występują zmiany pozapłucne, u 33% dochodzi do rozsiewu gruźlicy.

Wielu chorych, szczególnie na gruźlicę rozsianą, ma głównie objawy ogólnoustrojowe: gorączka, poty nocne, spadek masy ciała. Jedynym objawem gruźlicy może być gorączka. Zdarza się sepsa gruźlicza, zwykle w przypadkach z rozsiewem

wielonarządowym. Możliwy jest bezobjawowy przebieg choroby. Zmiany radiologiczne mogą nie być typowe dla gruźlicy płuc, co opóźnia rozpoznanie. Ze względu na gwałtowny przebieg choroby i znaczną śmiertelność chorych na gruźlicę po przeszczepieniach, konieczne jest szybkie rozpoznanie i leczenie.

Pacjenci oczekujący na przeszczepienie powinni mieć wykonane badanie radiologiczne klatki piersiowej, w części przypadków także CT, oraz IGRA lub OT. Stwierdzenie czynnej gruźlicy jest wskazaniem do wdrożenia leczenia przeciwpłatkowego, a rozpoznanie utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy — do chemioprophylaktyki. Za dodatni OT uznaje się wynik ≥ 5 mm.

Wskazania do chemioprophylaktyki **bez względu** na wynik testu IGRA/OT mają biorcy, którzy: 1) mieli niedawny kontakt z prątkującym chorym na gruźlicę, 2) podają, że przebyli w przeszłości gruźlicę i nie byli z tego powodu leczeni lub ich leczenie nie było należyte, 3) mają zmiany pogruźlicze (zmiany włókniste, zwapnienia w płucach i węzłach chłonnych, zgrubienia opłucnej) i nie byli z powodu gruźlicy leczeni, 4) mieli w przeszłości dodatni wynik próby tuberkulinowej lub testu IGRA, 5) pochodzą z kraju o dużej zapadalności na gruźlicę (≥ 100 na 100 000). Chemioprophylaktyki wymaga przed transplantacją każde dziecko z udokumentowaną ekspozycją na gruźlicę potwierdzoną bakteriologicznie.

Opisywane są przypadki przeniesienia gruźlicy wraz z przeszczepionym narządem. Z tego względu wstępne badania w kierunku gruźlicy powinno, w miarę możliwości, obejmować również żywych dawców. Zalecane jest wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej i IGRA lub próby tuberkulinowej. W przypadku nieprawidłowości w obrazie radiologicznym sugerujących gruźlicę, konieczne jest pogłębienie diagnostyki o badania bakteriologiczne płwociny lub materiału uzyskanego w trakcie bronchoskopii (popłuczyny oskrzelowe, BALF) [6–10].

Chorzy długotrwale leczeni glikokortykosteroidami

Rekomendacja 7

U osób leczonych glikokortykosteroidami, szczególnie u chorych na choroby tkanki łącznej stosujących prednizon w dawce ≥ 15 mg na dobę dłużej niż miesiąc, w przypadku pojawienia się nawet słabo nasilonych objawów infekcji lub zamian w obrazie radiologicznym klatki piersiowej, wskazana jest diagnostyka w kierunku gruźlicy [AIII]

Kortykoterapia trwająca dłużej niż miesiąc sprzyja zachorowaniu na gruźlicę. Stwierdzono, że leczenie chorób tkanki łącznej azatiopryną lub cyklofosfamidem nie wpływa na częstość zachorowań na gruźlicę, natomiast przewlekła kortykoterapia zwiększa ryzyko choroby blisko 5-krotnie. W porównaniu z osobami nieleczonymi jest ono 2,8 raza większe przy dawce prednizonu < 15 mg, a 7,7 raza większe przy dawce ≥ 15 mg. Gruźlica trzy razy częściej dotyczy chorych na SLE niż na RZS, co być może wynikać ze stosowania większych dawek glikokortykoidów. U chorych na gruźlicę i SLE u około 2/3 stwierdzono pozapłucną i rozsianą lokalizację zmian, natomiast wśród chorych na RZS ma to miejsce w 1/3 przypadków — znamienne częściej niż u osób nieprzyjmujących steroidów [11–14].

Leczenie antagonistami TNF

Rekomendacja 8

Ze względu na wielokrotny wzrost ryzyka reaktywacji utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy, chorzy kwalifikowani do leczenia antagonistami TNF powinni mieć wykluczoną czynną gruźlicę i przeprowadzone badania w kierunku utajonego zakażenia, obejmujące wywiad, badanie radiologiczne klatki piersiowej i IGRA lub OT [AIII]

Leki anty-TNF mają coraz szersze zastosowanie w przewlekłych chorobach zapalnych, takich jak RZS, łuszczyca, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Czynniki martwicy nowotworu wpływa na tworzenie ziarniny gruźliczej ograniczającej szerzenie się zakażenia. Leki anty-TNF u osób z utajoną gruźlicą powodują rozpad ziarniniaków i rozsiew infekcji. Leczenie antagonistami TNF zwiększa wielokrotnie ryzyko reaktywacji utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy. W trakcie takiego leczenia występują również ciężkie zakażenia grzybicze, wirusowe i bakteryjne, ale gruźlica jest jedną z częstszych infekcji. Gruźlica u osób leczonych antagonistami TNF miewa szybki przebieg z zajęciem wielu narządów. Opisywano zgony z powodu gruźlicy o ciężkim przebiegu. Z tego względu wszyscy chorzy przed leczeniem antagonistami TNF powinni mieć wykonane badanie radiologiczne klatki piersiowej (w części przypadków także CT) oraz test IGRA lub OT. Z powodu wyższej czułości testów IGRA u osób w immunosupresji oraz ich większej specyficzności, co jest szczególnie ważne u szczepionych BCG, zaleca się wykonywanie u osób kwalifikowanych do leczenia biologicznego

testów IGRA. W przypadkach wykonywania OT za dodatni należy uznać wynik ≥ 5 mm.

Rekomendacja 9

Chorzy z utajonym zakażeniem prątkiem gruźlicy oraz ci, którzy przebyli w przeszłości gruźlicę i nie byli z tego powodu właściwie leczeni przed zastosowaniem antagonistów TNF powinni być poddani chemioprophylaktyce [AIII]

U chorych ze stwierdzonym utajonym zakażeniem prątkiem gruźlicy konieczne jest podanie chemioprophylaktyki przed zastosowaniem antagonisty TNF, który może być podany po miesiącu chemioprophylaktyki, pod warunkiem, że leczenie profilaktyczne przebiega prawidłowo, bez przerw. Chemioprophylaktykę należy podać także **bez względu** na wynik testu IGRA lub OT pacjentom, którzy: 1) mieli niedawny kontakt z prątkującym chorym na gruźlicę, 2) imigrantom z kraju o dużej zapadalności na gruźlicę, 3) mieli w przeszłości gruźlicę i nie byli leczeni w ogóle lub leczeni niewystarczająco, 4) mają zmiany pogruźlicze w badaniu radiologicznym płuc (zmiany włókniste, zwapnienia w płucach i węzłach chłonnych, zgrubienia opłucnej) i nie byli z tego powodu leczeni [15–17]. Postępowanie opisane w odniesieniu do chorych, którzy będą leczeni antagonistami TNF, obowiązuje także w przypadku kandydatów do leczenia innymi lekami biologicznymi ingerującymi w procesy zapalne.

Pylica

Rekomendacja 10

Ponieważ gruźlica jest częstym powikłaniem pylicy krzemowej, należy ją uwzględnić w diagnostyce różnicowej w przypadku wystąpienia objawów przewlekłego lub ostrego zakażenia układu oddechowego [AIII]

Gruźlica stanowi najczęstsze powikłanie pylicy krzemowej. Ryzyko zachorowania u tych chorych jest około 3–4 razy większe niż w ogólnej populacji. Częstość gruźlicy wzrasta z wiekiem i rozległością zmian pyliczych w płucach. Długie narażenie na pył krzemionkowy zwiększa ryzyko gruźlicy, nawet u osób bez radiologicznych objawów pylicy.

Rekomendacja 11

U chorych na pylicę w diagnostyce gruźlicy pomocne jest wykonywanie CT klatki piersiowej o wysokiej rozdzielczości [AIII]

Z powodu trudności w różnicowaniu zmian pyliczych i gruźliczych, szczególnie prosówki gruźliczej, przy podejrzeniu gruźlicy zaleca się wykonanie CT o wysokiej rozdzielczości. Za gruźlicą przemawia szybka progresja zmian, asymetryczna lokalizacja guzków w płucach, obraz „pączkującego drzewa” i cienkościennych jam [18, 19].

Choroby nowotworowe

Rekomendacja 12

U chorych na nowotwór należy dążyć do potwierdzenia bakteriologicznego gruźlicy lub uzyskania wyniku histopatologicznego wycinka narządu objętego procesem chorobowym, gdyż objawy kliniczne oraz radiologiczne nowotworu i gruźlicy są podobne [AIII]

Rekomendacja 13

Chorzy na nowotwory, szczególnie na chłoniaki i nowotwory głowy lub szyi mają większe ryzyko reaktywacji gruźlicy i wymagają niezwłocznych badań w kierunku gruźlicy w przypadku wystąpienia nowych objawów chorobowych [AIII]

Częstość występowania gruźlicy u chorych na choroby nowotworowe zależy od rodzaju nowotworu. Najczęściej występuje u chorych na chłoniaka Hodgkina, na niezziarnicze chłoniaki, u chorych na nowotwory głowy i szyi, rzadziej w przypadkach raka płuca. Ryzyko gruźlicy w przebiegu nowotworów litych zwiększa palenie tytoniu, przewlekła choroba nerek oraz chemioterapia.

Gruźlica i nowotwór mogą rozwijać się w różnych narządach, ale opisywane są przypadki wspólnej lokalizacji obu chorób w płucu, węzłach chłonnych, nerce i sutku. Może to być źródłem poważnych pomyłek [20–22].

Cukrzyca

Rekomendacja 14

Chorzy na cukrzycę stanowią grupę ryzyka rozwoju gruźlicy i zawsze podczas diagnozowania chorób zapalnych wymagają badań w kierunku gruźlicy [AIII]

Chorzy na cukrzycę uważani są za grupę ryzyka zachorowania na gruźlicę, ponieważ potwierdzona bakteriologicznie choroba występuje wśród

nich 3,5–7 razy częściej niż w całej populacji. Do czynników zwiększających ryzyko zachorowania na gruźlicę u chorych na cukrzycę należą: hemoglobina glikowana $\geq 7\%$, cukrzyca insulinozależna i źle kontrolowana. Współistnienie cukrzycy powoduje większe ryzyko nawrotów gruźlicy i jej wyższą śmiertelność [23].

Podeszły wiek

Rekomendacja 15

Podeszły wiek stanowi istotny czynnik ryzyka zachorowania na gruźlicę, dlatego u osób > 65 lat należy myśleć o tej chorobie nawet przy niewielkich i niecharakterystycznych dla gruźlicy objawach [AIII]

W krajach o ustabilizowanej sytuacji epidemiologicznej gruźlicy, w tym również w Polsce, największy współczynnik zapadalności na gruźlicę obserwuje się w grupie osób > 65 . roku życia. Wiek jest również czynnikiem zwiększonego ryzyka zgonu z powodu gruźlicy [24].

U osób w wieku > 65 lat, częściej niż u młodszych występują choroby współistniejące (cukrzyca, nowotwory oraz resekcja żołądka w przeszłości) [25]. Choroby te sprzyjają zapadnięciu na gruźlicę, a ich objawy mogą maskować dolegliwości z nią związane. U osób > 65 . roku życia gruźlica częściej ma podstępny przebieg. Rzadziej niż u osób młodszych występuje gorączka, wzmożona potliwość, produktywny kaszel i krwioplucie, częstsze są duszność, osłabienie, chudnięcie. Mogą występować zaburzenia świadomości, zmiany zachowania, niepokój i splątanie, mimo nieobecności zmian w OUN.

U ludzi starszych zmiany chorobowe w przebiegu gruźlicy częściej lokalizują się w środkowych i dolnych polach płucnych. Rzadziej obserwuje się u nich jamy, a częściej zmiany rozsiane o typie prosówki lub nacieków [26].

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej

Rekomendacja 16

Według definicji opracowanej dla chorych na AIDS leczonych ART rozpoznanie zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej należy postawić w następujących przypadkach:

- reakcja paradoksalna gdy u chorych leczonych z powodu gruźlicy stwierdza się pogorszenie lub pojawienie się nowych zmian, takich jak powiększenie węzłów chłonnych w obrębie

klatki piersiowej lub jamy brzusznej, nacieki w płucach, płyn w opłucnej, powiększenie wątroby lub śledziony;

- jawny zespół rekonstrukcji immunologicznej, gdy u chorego z nierozpoznaną bądź dotąd nieleczoną gruźlicą pojawiają się podobne zmiany.

Wykluczone zostaną inne przyczyny pogorszenia stanu pacjenta, takie jak niepowodzenie leczenia przeciwprątkowego, reakcje alergiczne, nakładające się inne infekcje lub choroby [AIII]

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS) jest reakcją na antygeny u osób, które odbudowały zdolność odpowiedzi immunologicznej po uprzedniej immunosupresji.

Najczęstszą przyczyną IRIS jest poprawa odpowiedzi immunologicznej u chorych na AIDS w wyniku leczenia ART. Zespół rozwija się w wyniku narażenia na antygeny grzybicze, wirusowe i bakteryjne, w tym prątki trądu, prątki gruźlicy lub niegruźlicze. Około 1/3 przypadków IRIS jest spowodowana przez prątki gruźlicy — TB IRIS. Ma to miejsce u chorych zakażonych HIV, również w trakcie odnowy hematologicznej po transplantacji narządów lub po intensywnej chemioterapii, także u chorych po odstawieniu leczenia antagonistami TNF.

Wyróżnia się dwie postacie kliniczne TB IRIS u chorych na AIDS: reakcję paradoksalną oraz jawny zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej. Reakcja paradoksalna oznacza pogorszenie kliniczne u chorego już leczonego z powodu gruźlicy, u którego wcześniej obserwowano poprawę kliniczną. Obserwuje się nagłą gorączkę, duszność, powiększanie się wszystkich grup węzłów chłonnych, płyn w opłucnej, ropnie. Zespół występuje we wczesnym okresie stosowania ART, średnio po 2 tygodniach, do 2 miesięcy. Stwierdzenie gruźlicy w ciągu pierwszych 3 miesięcy ART zwiększa śmiertelność z jej powodu trzykrotnie w porównaniu z sytuacją, gdy gruźlica została wykryta po ponad 3 miesiącach ART. Jawny IRIS jest rozpoznawany, gdy u osoby jeszcze nieleczonej z powodu gruźlicy i bez obecności jej objawów wraz z odbudową odpowiedzi immunologicznej następuje ujawnienie się zmian gruźliczych [27, 28].

Piśmiennictwo:

1. Davies P.D., Barnes P.F., Gordon S.B. eds Clinical tuberculosis. 4th ed. Hodder Arnold (ed.), London 2008.
2. Kaplan J.E., Benson C., Holmes K.H. i wsp. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm. Rep. 2009; 58 (RR4): 1–207.
3. Schaaf H.S., Zumla A. eds Tuberculosis a comprehensive clinical reference. Saunders, Europe 2009.

4. Christopoulos A.I., Diamantopoulos A.A., Dimopoulos P.A., Goumenos D.S., Barbalias G.A. Risk factors for tuberculosis in dialysis patients: a prospective multi-center clinical trial. *BMC Nephrol.* 2009; 10: 36–42.
5. Sen N., Turunc T., Karatasli M., Sezer S., Demiroglu Y.Z., Oner Eyuboglu F. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis in an endemic region of Turkey. *Transplant. Proc.* 2008; 40: 81–84.
6. Niewczas M., Ziołkowski J., Rancewicz Z. i wsp. Tuberculosis in patients after renal transplantation remains still a clinical problem. *Transplant. Proc.* 2002; 34: 677–679.
7. Korzeniewska-Koseła M., Gruźlica u biorców przeszczepu narządu lub szpiku. Podsumowanie stanowiska TBNET 2012. *Medycyna Praktyczna* 2013; 2: 64–69.
8. Aguado J.M., Torre-Cisneros J., Fortun J. i wsp. Tuberculosis in solid organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 1276–1284.
9. Torre-Cisneros J., Doblas A., Aguado J.M. i wsp. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish network of infection in transplantation) cohort. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 1657–1665.
10. Rose G. The risk of tuberculosis transmission in solid organ transplantation: is it more than a theoretical concern? *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2005; 16: 304–308.
11. Kobashi Y., Matsushima T. Clinical analysis of pulmonary tuberculosis in association with corticosteroid therapy. *Intern. Med.* 2002; 41: 1103–1110.
12. Yoshinaga Y., Kanamori T., Ota Y., Miyoshi T., Kagawa H., Yamamura M. Clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among rheumatoid arthritis patients. *Mod. Rheumatol.* 2004; 14: 143–148.
13. Jick S.S., Lieberman E.S., Rahman M.U., Choi H.K. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum.* 2006; 55: 19–26.
14. Yun J.E., Lee S.W., Kim T.H. i wsp. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002; 20: 127–132.
15. Furst D.E. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2010, 39: 327–346.
16. Kucharz E.J., Korzeniewska-Koseła M., Kotulska A. Zalecenia postępowania w zapobieganiu i leczeniu gruźlicy u chorych leczonych antagonistami TNF- α . *Reumatologia* 2008; 46: 51–54.
17. Korzeniewska-Koseła M. Zapobieganie gruźlicy u chorych leczonych antagonistami czynnika martwicy nowotworów. *Reumatologia* 2010; 48: 4–13.
18. Rees D., Murray J. Silica, silicosis and tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2007; 11: 474–484.
19. Chong S., Lee K.S., Chung M.J., Han J., Kwon O.J., Kim T.S. Pneumoconiosis: comparison of imaging and pathologic findings. *Radiographics* 2006; 26: 59–77.
20. Kim H.R., Hwang S.S., Ro Y.K. i wsp. Solid organ malignancy as a risk factor for tuberculosis. *Respirology* 2008; 13: 413–419
21. Korzeniewska-Koseła M., Wierzbicka M., Michałowska-Mitczuk D. i wsp. Częstość występowania gruźlicy u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1995; 63: 32–35.
22. Cha S.I., Shin K.M., Lee J.W. i wsp. The clinical course of respiratory tuberculosis in lung cancer patients. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2009; 13: 1002–1007.
23. Dooley K.E., Chaisson R.E. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect. Dis.* 2009; 9: 737–746.
24. Korzeniewska-Koseła M. Gruźlica w Polsce — czynniki sukcesu leczenia. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75 (supl. 2): 1–104.
25. Korzeniewska-Koseła M. (red.) Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2010 roku. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa 2011.
26. Korzeniewska-Koseła M., Krysl J., Muller N., Black W., Allen E., FitzGerald J.M. Tuberculosis in young adults and the elderly. *Chest* 1994; 106: 28–32.
27. Meintjes G., Lawn S.D., Scano F. i wsp. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect. Dis.* 2008; 8: 516–523.
28. Koenig S.P., Riviere C., Leger P. i wsp. High mortality among patients with AIDS who received a diagnosis of tuberculosis in the first 3 months of antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 829–831.

Leczenie gruźlicy u dzieci i dorosłych

Wczesne wykrycie i skuteczne leczenie chorych na gruźlicę ogranicza rozpowszechnienie zakażenia. Warunkiem poprawy sytuacji epidemiologicznej jest wyleczenie co najmniej 85% obficie prątkujących chorych [1].

Rekomendacja 1

Leczenie chorych na gruźlicę musi być dwuetapowe: intensywne leczenie przeciwprątkowe powinna trwać ≥ 2 miesiące i leczenie wyjąławiające ≥ 4 miesiące. Łącznie czas leczenia gruźlicy nie może być krótszy niż 6 miesięcy [AI]

Schematy leczenia przeciwprątkowego w zależności od poprzedniego leczenia przedstawiono w tabeli 1.

Rekomendacja 2

Chorych na gruźlicę płuc, uprzednio nieleczonych niezależnie od wyniku rozmazu płwociny należy leczyć przez 2 miesiące czterema lekami: RMP, INH, PZA i EMB; następnie przez 4 miesiące dwoma lekami INH i RMP [AI]

Tabela 1. Schematy leczenia przeciwprątkowego [1, 2]

Kategoria chorych	Cechy kategorii	Leczenie intensywne	Faza kontynuacji
Pierwsze leczenie	Nowy przypadek gruźlicy (niezależnie od lokalizacji*)	2 miesiące: INH, RMP, PZA, EMB (lub SM)	4 miesiące: INH, RMP
Kolejne leczenie	Wznowa gruźlicy, leczenie po przerwie**	2 miesiące: INH, RMP, PZA, EMB, SM plus 1 miesiąc*** INH, RMP, PZA, EMB	5 miesięcy: INH, RMP, EMB

*wyjątkiem jest zajęcie układu nerwowego, kości i stawów; **chorzy ponownie leczeni po przerwie, z ujemnym wynikiem badania mikroskopowego rozmazu płwociny, mogą kontynuować leczenie zgodnie ze schematem stosowanym przed przerwaniem leczenia lub zacząć wcześniej stosowany schemat od początku; ***po uzyskaniu wyników wrażliwości na leki chorzy kontynuują leczenia zgodnie z tym wynikiem; objaśnienia skrótów w indeksie

Rekomendacja 3

Chorzy na gruźlicę pozapłucną leczeni są jak chorzy na gruźlicę płuc, z wyjątkiem gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, kości i stawów, w których należy wydłużyć fazę kontynuacji odpowiednio do 12 oraz do 9 miesięcy. W gruźlicy opon mózgowo-rdzeniowych w fazie intensywnej leczenia EMB należy zastąpić SM [AI]

Standardowe 6-miesięczne leczenie przeciwprątkowe jest skuteczne i wystarczające we wszystkich przypadkach gruźliczego zapalenia węzłów chłonnych, także u chorych, u których w czasie leczenia węzły chłonne powiększają się, powstają nowe zmiany węzłowe lub dochodzi do przetok, pod warunkiem, że wykluczono inne rozpoznanie. W tych przypadkach należy rozważyć uzupełnienie leczenia przeciwprątkowego leczeniem chirurgicznym (usunięcie, nacięcie lub drenaż węzła) [2–7].

Rekomendacja 4

U chorych ze wznową gruźlicy i u tych którzy przerwali terapię, zaleca się rozpoczęcie leczenia 5 lekami. Podaje się RMP, INH, PZA, EMB, SM przez 2 miesiące, następnie kontynuuje leczenie przez jeden miesiąc 4 lekami RMP, INH, PZA, EMB a w fazie kontynuacji przez 5 miesięcy należy podawać 3 leki (RMP, INH, EMB). Po uzyskaniu wyników wrażliwości na leki chorzy kontynuują leczenie zgodne z tym rezultatem. Chorzy na gruźlicę wywołaną przez prątki wrażliwe mogą być dalej leczeni standardowo, jak nowe przypadki [AI]

Rekomendacja 5

U chorych ze wznową gruźlicy, przy podjęciu leczenia po przerwie lub gdy zakończyło się ono niepowodzeniem, zaleca się wykonanie szybkiego testu molekularnego wykrywającego oporność na RMP lub na RMP i INH [AI]

W przypadku wznowy gruźlicy lub ponownego leczenia chorych na gruźlicę po przerwie obowiązują odmienne schematy. Leczenie w fazie intensywnej i kontynuacji trwa wówczas dłużej (tab. 1) [2].

Wskazana jest ocena lekooporności metodą tradycyjną i szybkim testem molekularnym, szczególnie na dwa podstawowe leki RMP i INH [5]. Po uzyskaniu wyników wykluczających oporność prątków na leki, leczenie można kontynuować według schematu stosowanego w przypadku nowych zachorowań.

Rekomendacja 6

U dzieci poniżej 15 lat chorych na gruźlicę obwodowych węzłów chłonnych lub na pierwotną gruźlicę płuc, zaleca się podawanie przez 2 miesiące 3 leków: RMP, INH i PZA, a następnie przez 4 miesiące 2 leków: INH i RMP. Rozległą gruźlicę płuc u dzieci leczy się jak u dorosłych [AII]

Rekomendacja 7

U dzieci chorych na gruźlicę płuc lub obwodowych węzłów chłonnych nie zaleca się stosowania SM [AII]

Rekomendacja 8

Dzieci chore na gruźlicę kostno-stawową oraz na gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych powinny być leczone przez 2 miesiące 4 lekami: RMP, INH, PZA i EMB, a następnie przez 10 miesięcy 2 lekami: INH i RMP [AII]

Leczenie gruźlicy u dzieci nie różni się zasadniczo od zasad obowiązujących u dorosłych, ale w przypadkach gruźlicy obwodowych węzłów chłonnych i gruźlicy płuc o małej rozległości można zastosować w intensywnej fazie leczenia tylko 3 leki [8]. Dotyczy to niepowikłanej gruźlicy pierwotnej z zespołem pierwotnym lub z powiększeniem węzłów chłonnych wnek w badaniu radiologicznym klatki piersiowej. U dzieci ze zmianami wskazującymi na gruźlicę popierwotną i z rozpadem w płucach, w badaniu radiologicznym, w intensywnej fazie leczenia należy zastosować 4 leki (RMP, INH, PZA, EMB). Streptomycyna z powodu objawów niepożądanych i konieczności podawania we wstrzyknięciach powinna być stosowana u dzieci jedynie w przypadkach gruźlicy wielolekoopornej z zachowaną wrażliwością na ten lek [8]. Dawki leków u dzieci muszą być przeeliczone na kilogram masy ciała (tab. 2).

Etambutol jest lekiem bezpiecznym nawet u małych dzieci. Przed leczeniem EMB, w czasie leczenia i po jego zakończeniu konieczne jest badanie okulistyczne z zastosowaniem tablic do rozpoznawania barw przystosowanych dla małych dzieci. Dzieci muszą być regularnie pytane o objawy ze strony narządu wzroku. U niemowląt należy wykonać przed podaniem EMB i co miesiąc w czasie leczenia badanie dna oka.

Tabela 2. Dawkowanie leków przeciwprątkowych u dzieci [8]

Lek	Średnia dawka	Zakres dawek	Najwyższa dawka dobową
INH	10 mg/kg	10–15 mg/kg	300 mg/d.
RMP	15 mg/kg	10–20 mg/kg	600 mg/d.
PZA	35 mg/kg	30–40 mg/kg	
EMB	20 mg/kg	15–25 mg/kg	

Objaśnienia skrótów w indeksie

Rekomendacja 9

Z powodu łatwo narastającej lekooporności prątków gruźlicy, w leczeniu nie wolno stosować monoterapii. Podawanie preparatów łączonych ogranicza to niekorzystne zjawisko [AIII]

Preparaty łączone zawierające od 2 do 4 leków przeciwprątkowych w jednej kapsułce są dostępne w wielu krajach. W Polsce dostępny jest Rifamid, który zawiera INH i RMP w jednej kapsułce w dawkach umożliwiających odpowiedni dobór dawkowania u dzieci i dorosłych.

Rekomendacja 10

Leki przeciwprątkowe pierwszego rzutu należy stosować w jednej dawce dobowej. Optymalne jest codzienne podawanie leków przez całą terapię. Leczenie gruźlicy powinno być bezpośrednio nadzorowane, szczególnie w fazie intensywnej [AIII]

Terapia bezpośrednio nadzorowana oznacza przyjmowanie wszystkich dawek leków pod obserwacją osób odpowiedzialnych za leczenie.

Rekomendacja 11

W przypadku nowych zachorowań na gruźlicę dopuszcza się w fazie kontynuacji stosowanie leczenia niecodziennego, 3 razy w tygodniu, pod warunkiem, że każda dawka leku przyjmowana jest pod bezpośrednim nadzorem [AII]

Leczenie przez wiele miesięcy kilkoma, nie zawsze dobrze tolerowanymi lekami przeciwprątkowymi, jest trudne. Chorzy wielokrotnie samowolnie je przerywają, zwłaszcza po przejściowej poprawie stanu klinicznego. Dotyczy to szczególnie tych, którzy z przyczyn społecznych, poziomu wykształcenia lub upośledzenia umysłowego mają niską świadomość zdrowotną (np. alkoholicy, bezdomni, więźniowie). Nieregularne leczenie sprzyja tworzeniu szczepów opornych na leki przeciwprątkowe i zmniejsza szansę na trwałe odprątkowanie. Ze względu na częsty brak dobrej współpracy z chorymi na gruźlicę, wprowadzono zalecenie jego nadzoru. Strategia DOTS polega na realizacji kompleksowego programu zwalczania gruźlicy w skład którego wchodzi między innymi bezpośredni nadzór nad pobieraniem leków przeciwprątkowych [1, 2].

Zalecane jest codzienne podawanie leków w obu fazach leczenia. W przypadku nowego zachorowania dopuszcza się w fazie kontynuacji podawanie leków w sposób przerywany, 3 razy na

Tabela 3. Dawkowanie podstawowych leków przeciwprątkowych u osób dorosłych [1, 2]

Lek Postać farmaceutyczna i dawki	Leczenie codzienne		Leczenie przerywane*
	[mg/kg/d.]	Dawka maksymalna	Dawka maksymalna
RMP** kaps. 150, 300 mg	10 mg	600 mg	600 mg/dawkę**
RMB [§] kaps. 150 mg		300 mg	
INH tabl. 100 mg	5 mg	300 mg	10 mg/kg
PZA tabl. 500 mg	25 mg	2000 mg	30–40 mg/kg/dawkę
EMB [#] kaps. 250 mg	15–25 mg	2000 mg	30 mg/kg/dawkę
SM amp. 1000 mg	15 mg	1000 mg dla osób > 60. rż. 750 mg	1000 mg dla osób > 60. rż. 750 mg

*leczenie przerywanego (trzy razy w tygodniu) nie należy stosować u chorych leczonych ponownie; ** w leczeniu przerywanym nie zwiększa się dawki RMP, gdyż jej podwyższenie ponad 600 mg/d. znacząco zwiększa występowanie działań niepożądanych; [§]RMB jest lekiem pierwszego rzutu i jest stosowana tylko w szczególnych sytuacjach np. u chorych na AIDS lub po przeszczepieniu narządów. Leczenie chorób współistniejących może wymuszać modyfikację dawki; [#] u osób z nadwagą dawkę EMB oblicza się według wagi należnej [5]; objaśnienia skrótów w indeksie

Tabela 4. Schematy leczenia gruźlicy odpornej na leki [9]

Oporność prątków gruźlicy na:	Proponowany zestaw leków	Czas leczenia (mies.)	W zaawansowanych zmianach
INH lub INH + SM	RMP + EMB oraz przez ≥ 2 mies. PZA	6–9	Dodać fluorochinolon
INH + EMB	RMP + fluorochinolon oraz przez ≥ 2 mies. PZA	9–12	Przedłużyć leczenie
INH + PZA	RMP + EMB + fluorochinolon	9–12	Przedłużyć leczenie
RMP/RMB*	INH + EMB + fluorochinolon oraz przez ≥ 2 mies. PZA	12–18	Dodać PLP**
RMP/RMB* + EMB (\pm SM)	INH + fluorochinolon oraz **PLP i PZA przez pierwsze 2–3 mies.	18	Przedłużyć leczenie PLP** do 6 mies.
RMP/RMB* + PZA (\pm SM)	INH + EMB + fluorochinolon oraz **PLP przez \geq pierwsze 2–3 mies.	18	Przedłużyć leczenie PLP** do 6 mies.
INH + EMB + PZA (\pm SM)	RMP + fluorochinolon + doustny lek drugiego rzutu oraz przez 2–3 pierwsze mies. PLP**	18	Przedłużyć leczenie PLP** do 6 mies.

* RMB zastępuje RMP, jeśli jest oporność na RMP, a zachowana na nią wrażliwość; **z parenteralnych leków przeciwprątkowych preferowana jest SM. Jeśli prątki są odporne na SM stosuje się AM, w następnej kolejności CAP, KM i VM; objaśnienia skrótów indeksie

Tabela 5. Dawki rzadziej stosowanych leków przeciwprątkowych [9–11]

Lek Postać farmaceutyczna i dawki	Dawkowanie [mg/kg/d.]	Maksymalna dawka dobową
KM, AM, VM, CAP amp. 1 g	15–20	1000 mg dla osób > 65. r. 750 mg
Oflo tabl. 200 mg		800–1000 mg
LewoFlo tabl. 250 mg, 500 mg		750–1000 mg
MoksyFlo tabl. 400 mg		400 mg
GatyFlo tabl. 400 mg		400 mg
ETA tabl. 250 mg	15–20	750–1000 mg
CS tabl. 250 mg	15–20	750–1000 mg
PAS tabl. 500 mg	150	8 g
Klofazymina tabl. 100 mg		3 mies. 300 mg następnie 100 mg Stosować ≤ 9 miesięcy
Linezolid (tabl. 600 mg)		Początkowo 600 mg 2 razy dziennie Po 4–6 tygodniach dawkę zmniejszyć do 600 mg 1 raz dziennie

Objaśnienia skrótów w indeksie

tydzień, zwiększając dawkę INH, PZA i EMB (tab. 3), ale w intensywnej fazie leczenia leki należy zawsze podawać codziennie.

Rekomendacja 12

U chorych na gruźlicę lekooporną należy stosować leki codziennie, pod bezpośrednim nadzorem przez cały czas leczenia [AIII]

Leczenie gruźlicy odpornej na leki różni się od leczenia gruźlicy lekowrażliwej. W tabeli 4 przedstawiono proponowane przez ekspertów WHO schematy lekowe do stosowania w różnych typach oporności [9].

Bez informacji o lekowrażliwości prątków nigdy nie wolno dodawać pojedynczego leku u chorych, których odpowiedź na stosowane leczenie nie jest wystarczająca. W gruźlicy wielolekoopornej stosuje się głównie leki drugiego rzutu, które częściej powodują działania niepożądane i wykazują słabsze działanie przeciwprątkowe (tab. 5). Nieco odmienne dawki leków należy zastosować u dzieci (tab. 6).

W przypadkach, u których ryzyko wielolekooporności jest duże, do czasu uzyskania wyników lekowrażliwości należy podać zestaw leków zalecany w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej tzn. PZA, fluorochinolon, PLP, ETA, CS lub PAS [3, 8, 9].

Rekomendacja 13

Chorzy na gruźlicę wielolekooporną powinni być leczeni PZA i co najmniej 4 lekami drugiego rzutu o możliwej skuteczności, w tym zawsze fluorochinolonem i ETA [AII]

W leczeniu gruźlicy wielolekoopornej należy stosować co najmniej 5 leków. W każdym przypadku, także u chorych, u których nie wykazano wrażliwości na te leki, należy podać fluorochinolon

Tabela 6. Dawkowanie leków w gruźlicy wielolekoopornej u dzieci [11]

Lek	Dawka dzienna [mg/kg]	Maksymalna dawka dobową	Dawkowanie
KM	15–30	1 g	1/d.
AM	15–22,5	1 g	1/d.
CAP	15–30	1 g	1/d.
Oflo *	15–20	800 mg	2/d.
LewoFlo	7,5–10	750 mg	1/d.
MoksyFlo	7,5–10	400 mg	1/d.
ETA	15–20	1 g	2/d.
Prot	15–20	1 g	2/d.
CS	10–20	1 g	2/d.
PAS	150	12 g	2–3/d.

*dzieci chore na gruźlicę wielolekooporną mogą przyjmować fluorochinolon; objaśnienia skrótów w indeksie

oraz PLP. W przypadku oporności na ofloksacyne zaleca się podawanie fluorochinolonu nowszej generacji jak lewo-, gaty- lub moksyfloksacyne. Przy oporności na kanamycynę skuteczną może być kapreomycyna. Chorzy powinni przyjmować etionamid lub protionamid oraz cykloserynę. Kwas paraaminosalicylowy okazał się lekiem mniej skutecznym niż etionamid i cykloseryna, stąd jest zalecany tylko w sytuacjach, kiedy z powodu działań niepożądanych nie można podać tych bardziej skutecznych leków. Etionamid i cykloserynę trzeba stosować bez względu na wynik lekowrażliwości.

Piątym niezbędnym lekiem jest pirazynamid, który w przypadkach gruźlicy wielolekoopornej powinien być podawany przez cały czas leczenia. Etambutol i leki grupy 5. według podziału WHO, to znaczy leki o niepotwierdzonym znaczeniu w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej (np. klofazymina, linezolid, klarytromycyna, amoksycylina z kwasem klawulanowym), mogą być podawane jako leki dodatkowe do wyżej wymienionych. Nie ma empirycznych podstaw, aby w przypadkach rozległej gruźlicy zwiększać liczbę leków. Intensywna faza leczenia z lekiem podawanym pozajelitowo powinna być prowadzona przez co najmniej 8 miesięcy, całe leczenie co najmniej 20 miesięcy. Gruźlicę z opornością XDR leczy się według zaleceń przygotowanych dla gruźlicy wielolekoopornej [5, 7, 10].

Monitorowanie efektów leczenia przeciwprątkowego [1, 2, 10]

Rekomendacja 14

W trakcie leczenia gruźlicy zalecana jest regularna kontrola kliniczna, radiologiczna i bakte-

riologiczna efektów leczenia oraz występowania działań niepożądanych [AIII]

Rekomendacja 15

Chorzy na gruźlicę płuc wywołaną przez prątki wrażliwe na leki powinni po 2 miesiącach leczenia mieć wykonane badanie bakteriologiczne i posiewy płwociny. Bez względu na wynik zaleca się zakończenie intensywnej fazy leczenia i rozpoczęcie fazy kontynuacji. Po 3. miesiącu leczenia należy powtórzyć badanie bakteriologiczne i jeśli chory nadal prątkuje, należy wykonać badanie lekowrażliwości [AIII]

Rekomendacja 16

Chorzy na gruźlicę płuc wywołaną przez prątki wielolekooporne powinni mieć wykonywane badanie bakteriologiczne i posiewy płwociny co miesiąc do czasu odprątkowania, a następnie co 3 miesiące do zakończenia leczenia [AIII]

Leki przeciwprątkowe mogą powodować liczne działania niepożądane. Dotyczy to leków pierwszego (tab. 7) i drugiego rzutu (tab. 8).

Wymaga to starannego monitorowania chorych na gruźlicę podczas leczenia. Kontrola działań niepożądanych podczas leczenia przeciwprątkowego powinna obejmować:

- regularną ocenę aktywności transaminaz przy stosowaniu PZA, INH, RMP i ryfabutyliny;

Tabela 7. Objawy niepożądane głównych leków przeciwprątkowych [2, 9, 12]

Lek	Główne działania niepożądane	Rzadkie działania niepożądane
INH	Zapalenie nerwów obwodowych (niedobór pirydoksyny*) Wysypka skórna Uszkodzenie wątroby Nadmierna senność	Drgawki Stany psychiatryczne Bóle stawów Niedokrwistość
RMP	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, nudności, wymioty) Uszkodzenie wątroby Zmiany skórne Skaza małopłytkowa	Rozmiękanie kości Rzekomobtoniaste zapalenie jelit Przełom nadnerczowy Ostra niewydolność nerek Niedokrwistość hemolityczna
PZA	Bóle stawów Zaburzenia żołądkowo-jelitowe Uszkodzenie wątroby	Reakcje skórne Niedokrwistość syderoblastyczna
EMB	Pozagłokowe zapalenie nerwu wzrokowego	Uogólnione zmiany skórne Artralgia Obwodowe zapalenie nerwów
SM	Uszkodzenie nerwu słuchowego (zawroty głowy, rzadziej głuchota) Uszkodzenie nerek	Bóle, wysypka, zgrubienie tkanek w miejscu wkłucia Drętwienie i mrowienie wokół ust wkrótce po wstrzyknięciu

Objaśnienia skrótów w indeksie

Tabela 8. Objawy niepożądane leków przeciwprątkowych drugiego rzutu [9, 12]

Lek	Główne działania niepożądane	Rzadkie działania niepożądane
AM KM CAP	Uszkodzenie nerwu słuchowego: zawroty głowy, głuchota	Zmiany skórne, niewydolność nerek
ETA	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: jadłowstręt, wymioty, biegunka, ból brzucha, uszkodzenie wątroby	Drgawki, impotencja, ginekomastia, zaburzenia psychiczne
Fluorochinolony	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: jadłowstręt, nudności, wymioty	Niepokój, oszołomienie, zawroty głowy, ból głowy, drgawki Pęknięcie ścięgna Achillesa
CS	Oszłomienie, ból i zawroty głowy Depresja, psychozy, drgawki	Tendencje samobójcze Uogólnione odczyny alergiczne Uszkodzenie wątroby
PAS	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: jadłowstręt, nudności, wymioty Odczyny alergiczne: gorączka, wysypka skórna, świąd	Niedoczynność tarczycy Zaburzenia hematologiczne

Objaśnienia skrótów w indeksie

- badanie morfologii krwi obwodowej przy stosowaniu RMP lub ryfabutyiny;
- pomiar przesączania kłębkowego przez nerki przy stosowaniu parenteralnych leków przeciwprątkowych;
- konsultację okulisty z oceną dna oka, widzenia barw oraz pola widzenia przy stosowaniu EMB;
- kobiety w ciąży lub karmiące piersią, osoby zakażone HIV, alkoholicy, chorzy na cukrzycę,

osoby niedożywione, chorzy z niewydolnością nerek lub przewlekłą chorobą wątroby powinni w czasie leczenia izoniazydami otrzymywać suplementację pirydoksyny w dawce 10–25 mg na dobę [3, 6, 9, 12].

Kontrolne zdjęcia radiologiczne klatki piersiowej należy wykonać:

- **w nowych zachorowaniach** na gruźlicę pod koniec 2. i 6. miesiąca leczenia przeciwprątkowego;

Tabela 9. Kalendarz badań bakteriologicznych w trakcie leczenia przeciwprątkowego

W nowych zachorowaniach na gruźlicę	U chorych leczonych ponownie	U chorych z gruźlicą lekooporną
przed leczeniem	przed leczeniem	co miesiąc do czasu odprątkowania
pod koniec 2. miesiąca	pod koniec 3. miesiąca	następnie co 3. miesiące do końca leczenia
pod początku 5. miesiąca	pod koniec 5. miesiąca	
po 6 miesiącach leczenia	pod koniec 8. miesiąca	

- u chorych leczonych ponownie pod koniec 3. i 8. miesiąca leczenia;
- u pacjentów z lekoopornością co 6. Miesiący.

Zaleca się regularne wykonywanie badań bakteriologicznych w trakcie leczenia przeciwprątkowego [1, 2, 10] (tab. 9).

W zależności od wyniku badania mikrobiologicznego należy modyfikować postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych. Część ekspertów, spoza WHO, zaleca wydłużenie fazy kontynuacji do 9 miesięcy u chorych z jamami w płucach, którzy mieli dodatnie wyniki posiewów po dwóch miesiącach leczenia [4].

Rekomendacja 17

Zaleca się ocenę wyników leczenia przeciwgruźliczego z określeniem czy chory został wyleczony, leczenie zostało zakończone lub przerwane, nastąpiło niepowodzenie leczenia lub zgon, chory jest przeniesiony lub nadal leczony [AIII]

Poszczególne kryteria wyników leczenia opisano w tabeli 10.

Szczególne formy leczenia gruźlicy

Leczenie chirurgiczne

Rekomendacja 18

Chirurgiczne leczenie gruźlicy zaleca się: w bardzo ograniczonej liczbie przypadków nieskutecznego leczenia przeciwprątkowego, gruźlicy wielolekoopornej lub szczególnych postaci gruźlicy pozapłucnej. Należy je wykonać po co najmniej 2 miesiącach leczenia przeciwprątkowego. Po zabiegu leczenie należy kontynuować przez wiele miesięcy [CIII]

Obecnie bardzo rzadko w gruźlicy stosuje się leczenie chirurgiczne. Zabieg operacyjny jest możliwy u chorych z ograniczonymi jednostronnymi zmianami gruźliczymi w płucach i niewielkimi zaburzeniami czynności płuc. Zawsze należy go

wykonać w osłonie leków przeciwprątkowych. Niezależnie od lokalizacji zmian, operacja jest możliwa najwcześniej po 2 miesiącach stosowania leków przeciwprątkowych dobranych zgodnie z wynikiem lekowrażliwości. W gruźlicy wielolekoopornej zabieg można wykonać najwcześniej po 3 miesiącach skutecznego leczenia. Po operacji należy kontynuować podawanie leków. Jeśli prątki są wrażliwe na podstawowe leki przeciwprątkowe, to leczenie kontynuuje się przez 6 miesięcy, a w przypadku wielolekooporności wydłuża się do 20 miesięcy [7, 13].

Glikokortykosteroidy w leczeniu gruźlicy

Rekomendacja 19

W ostrej niewydolności oddechowej w przebiegu prosówki, serowatego zapalenia płuc lub ostrego rozsiewu gruźlicy zaleca się stosowanie prednizonu w dawce 40–60 mg/dobę przez 4–8 tygodni [AIII]

Rekomendacja 20

W gruźliczym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu zaleca się stosowanie przez 6–8 tygodni deksametazonu, zaczynając od dawki 8–12 mg/dobę (lub prednizonu 20–40 mg/dobę) zmniejszanej stopniowo po 2–3 tygodniach [CIII]

Rekomendacja 21

W gruźliczym zapaleniu osierdzia zaleca się stosowanie prednizonu przez 6–12 tygodni, zaczynając od dawki 60 mg/dobę zmniejszanej stopniowo po 2–3 tygodniach [CIII]

Rekomendacja 22

W gruźliczym wysięku opłucnej o ostrym przebiegu z szybkim narastaniem płynu w jamie opłucnej można zastosować prednizon w dawce 20–40 mg/dobę przez kilka tygodni [CIII]

Tabela 10. Ocena wyniku leczenia przeciwprątkowego [1,2]

Chory jest uznany za wyleczonego	Gdy rozpoznanie gruźlicy było potwierdzone dodatnim posiewem i zakończone zostało pełne leczenie przeciwprątkowe, a po skończonym leczeniu posiew płwociny jest dwukrotnie ujemny
Leczenie uważa się za zakończone	Gdy chory zakończył leczenie, ale nie spełnia kryterium wyleczenia ani niepowodzenia leczenia. Najczęściej jest to wówczas, gdy choroba nie była potwierdzona bakteriologicznie, wyznaczone leczenie zostało zakończone i lekarz nadzorujący uznał, że chory nie wymaga dalszego leczenia
Niepowodzenie leczenia	Gdy u chorego w trakcie leczenia przeciwprątkowego wynik badania bakteriologicznego rozmazu lub posiew płwociny pozostają dodatnie lub stał się dodatni w 5. miesiącu leczenia lub później
Zgon	Z każdej przyczyny przed zakończeniem leczenia gruźlicy jest klasyfikowany do tej kategorii
Leczenie należy uznać za przerwane	Gdy chory brał leki przeciwprątkowe przez miesiąc lub dłużej i przerwał leczenie na 2 miesiące lub dłużej oraz gdy nie są znane losy chorego na 2 lub więcej miesięcy przed końcem leczenia (wyjątkiem jest chory zaklasyfikowany do kategorii przeniesionych)
Chory jest zaliczony do kategorii przeniesiony	Gdy rozpoczęte leczenie przeciwprątkowe jest kontynuowane w innej placówce medycznej, a jego wynik nie jest znany
Chorego należy uznać za nadal leczonego	Po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia przeciwprątkowego nie spełnia wymogów kategorii podanych powyżej

Rekomendacja 23

Niedoczynność nadnerczy spowodowana gruźlicą zawsze wymaga leczenia substytucyjnego do końca życia [AIII]

Rekomendacja 24

W zapalnym zespole rekonstrukcji immunologicznej z nasilonymi reakcjami w przebiegu powrotu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej można stosować prednizon w dawce początkowej 1,5 mg/kg/dobę [AII]

Rekomendacja 25

Prednizon w najmniejszej dawce hamującej reakcję alergiczną można stosować przez cały czas podawania niezbędnego w leczeniu gruźlicy leku przeciwprątkowego, który wywołuje ciężką reakcję nadwrażliwości [AIII]

Glikokortykosteroidy można stosować w gruźlicy jedynie w ściśle określonych przypadkach i zawsze z lekami przeciwprątkowymi. W ostrych postaciach choroby ich podanie zwiększa szanse na utrzymanie pacjenta przy życiu do czasu pojawienia się efektów leczenia przyczynowego [14]. Steroidoterapia zmniejsza śmiertelność chorych na gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z objawami neurologicznymi i zaburzeniami świadomości [6, 15]. Glikokortykosteroidy zmniejszają obrzęk mózgu i hamują odkładanie się włókniaka. Zapobiega to porażeniom nerwów czaszkowych i zablokowaniu odpływu płynu mózgowo-rdzeniowego z powstaniem wodogłowia. W ostrej fazie gruźliczego zapalenia osierdzia podanie tych leków zmniejsza śmiertelność i ogranicza narastanie płynu w worku osierdziowym, ale nie wpływa na częstość występowania zaciskającego zapalenia osierdzia [1, 6]. Wskazaniem do zastosowania leków w gruźliczym zapaleniu opłucnej jest ostry przebieg choroby z szybkim narastaniem płynu w jamie opłucnowej [16].

Glikokortykosteroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne stosuje się również w ciężkim przypadku zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej [17]. Glikokortykosteroidy stosuje się również u chorych na gruźlicę z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości na leki przeciwprątkowe, gdy nie można zrezygnować z ich stosowania w leczeniu. Prednizon stosuje się przez cały czas podawania leku wywołującego nadwrażliwość w najmniejszej dawce hamującej reakcję alergiczną [1, 12].

*Leczenie szpitalne***Rekomendacja 26**

Należy hospitalizować chorych na gruźlicę, którzy: prątkują, są w ciężkim stanie, u których stwierdza się poważne choroby współistniejące, a także z dużym ryzykiem nietolerancji leków lub złej współpracy [AII]

Rekomendacja 27

U nieprzytomnych chorych na gruźlicę należy zastosować INH domięśniowo wraz ze SM i podawanym dożylnie fluorochinolonem. Chorym odżywianym przez gastrostomię lub sondę dożyłkową można podawać rozdrobnione doustne leki przeciwprątkowe 2–3 godziny przed lub po posiłku [BIII]

Zgodnie z polskim prawodawstwem chory na gruźlicę powinni być hospitalizowani w okresie zakaźności. Niezależnie od względów

sanitarnych, chorych w ciężkim stanie, z poważnymi chorobami współistniejącymi, z dużym ryzykiem nietolerancji leków lub złej współpracy należy leczyć w szpitalu. Nieprzytomni chorzy na gruźlicę mogą być leczeni INH i SM podawanymi domięśniowo i fluorochinolonem podawanym dożylnie [18].

Postępowanie przy ryzyku uszkodzenia wątroby

Rekomendacja 28

Należy przerwać leczenie gruźlicy lekami hepatotoksycznymi, gdy aktywność aminotransferaz w surowicy wzrasta 5-krotnie powyżej górnej granicy normy i nie ma objawów hepatotoksyczności lub 3-krotnie, jeśli towarzyszą temu objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, zaburzenia łaknienia, wzdęcia, bóle brzucha lub żółtaczką) [AIII]

Rekomendacja 29

Gdy aktywność aminotransferaz w surowicy zmniejszy się poniżej dwukrotności górnej granicy normy, zaleca się powrót do leczenia przeciwpłatkowego z wyeliminowaniem PZA i wydłużeniem leczenia do 9 miesięcy. Jeśli chorzy nie tolerują również RMP należy stosować EMB, SM i INH przez 2 miesiące, a następnie INH i EMB przez 10 miesięcy. Przy nietolerancji wszystkich 3 leków hepatotoksycznych należy zastosować SM, EMB i fluorochinolon przez 2 miesiące i następnie EMB oraz fluorochinolon przez 16–22 miesięcy [AII]

U chorych ze zwiększonym ryzykiem uszkodzenia wątroby należy wykonać oznaczenie aktywności aminotransferaz po pierwszym tygodniu leczenia, następnie po 2 tygodniach i do końca leczenia raz na miesiąc, u pozostałych chorych raz na miesiąc. Leki hepatotoksyczne należy odstawić, gdy aktywność aminotransferaz jest 5-krotnie wyższa od górnej granicy normy, nawet bez wystąpienia objawów klinicznych. Jeśli występują objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak żółtaczką, nudności, zaburzenia łaknienia, wzdęcia lub bóle brzucha, to leki uszkadzające wątrobę odstawia się już przy 3-krotnym wzroście aktywności aminotransaminaz powyżej górnej granicy normy. W czasie oczekiwania na normalizację aktywności aminotransferaz, zależnie od sytu-

acji klinicznej, przerywa się leczenie lub podaje SM i EMB. Gdy aktywność ALT i AST zmniejszy się do wartości mniejszej niż 2-krotność górnej granicy normy, można podjąć próbę ponownego podania wstrzymany wcześniej leków, kontrolując aktywność aminotransferaz w surowicy. Leczenie po przerwie rozpoczyna się od podania EMB i RMP, a jeżeli po kilku dniach nie nastąpi pogorszenie czynności wątroby, należy dodać INH. Leczenie bez PZA należy wydłużyć do 9 miesięcy.

Jeśli chorzy nie tolerują dwóch leków hepatotoksycznych, to stosowany jest schemat EMB i INH przez 12 miesięcy, z dodaniem SM na pierwsze dwa miesiące. Gdy nie można podać żadnego z leków hepatotoksycznych, to możliwy jest zestaw EMB z fluorochinolonem oraz ze SM, dodaną na pierwsze dwa miesiące. Leczenie w takich przypadkach nie może być krótsze niż 18 miesięcy [1, 2, 12, 19–21].

Chorzy nadużywający alkoholu

Rekomendacja 30

U chorych na gruźlicę nadużywających alkoholu należy stosować standardowe leczenie przeciwpłatkowe, ale powinno ono być prowadzone w sposób bezpośrednio nadzorowany z regularną kontrolą enzymów wątrobowych [BIII]

U chorych nadużywających alkoholu bez objawów uszkodzenia wątroby stosuje się standardowe leczenie. Przyczyną gorszej skuteczności leczenia u tych chorych jest w większym stopniu nieprzestrzeganie zaleceń niż zła tolerancja leków.

Problemem mogą jednak być:

- nakładanie się hepatotoksyczności alkoholu i leków przeciwpłatkowych;
- przyspieszenie metabolizmu INH u osób codziennie spożywających alkohol, co skutkuje obniżeniem efektu terapeutycznego leku;
- występowanie encefalopatii po zastosowaniu ETA i CS oraz neuropatii obwodowej po INH, co powoduje konieczność stosowania pirydoksyny;
- nakładanie się niekorzystnych działań INH i disulfiramu stosowanego w leczeniu uzależnienia alkoholowego, może powodować zaburzenia w metabolizmie dopaminy, zaburzenia koordynacji ruchowej i zaburzenia psychiczne aż do ostrej psychozy.

U alkoholików częściej ujawnia się uszkodzenie wątroby, a także ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, co wymaga odpowiedniej modyfikacji leczenia [12, 20].

Chorzy na przewlekłą chorobę nerek

Rekomendacja 31

U chorych na gruźlicę i przewlekłą chorobę nerek zaleca się stosowanie INH i RMP codziennie w standardowych dawkach. W fazie intensywnej EMB i PZA podawane powinny być 3 razy w tygodniu w standardowych dawkach [AII]

Rekomendacja 32

U chorych na przewlekłą chorobę nerek nie należy stosować parenteralnych leków przeciwprątkowych [AIII]

U chorych na przewlekłą chorobę nerek w leczeniu gruźlicy zaleca się stosowanie leków, które są wydalane drogą pozanerkową lub przez nerki w postaci nieczynnych metabolitów, takie jak RMP, INH, PZA i ETA [1, 2, 9, 11, 12, 20, 21].

U chorych na przewlekłą chorobę nerek zaleca się następujący schemat leczenia:

- faza intensywna: INH i RMP codziennie + EMB i PZA trzy razy na tydzień;
- faza kontynuacji: INH i RMP codziennie.

RMP i INH mogą być podawane w zwykłych dawkach [1, 2, 12]. W czasie leczenia INH należy podawać witaminę B₆, by zmniejszyć ryzyko neuropatii obwodowej.

Dawkowanie PZA, EMB i fluorochinolonów zależy od stopnia uszkodzenia nerek, którego miarą jest wielkość przesączania kłębuszkowego mierzona klirensem kreatyniny (tab. 11).

Tabela 11. Dawkowanie leków przeciwprątkowych u chorych z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min i poddanych hemodializie [11, 12]

Lek	Dawka leku	Częstość podawania
INH	5 mg/kg/d., maks. 300 mg/d.	Codziennie
RMP	10 mg/kg/d., maks. 600 mg/d.	Codziennie
ETA	250–500–750 mg/dobę	Codziennie
PZA	25–35 mg/kg	3 razy w tygodniu
EMB	15–25 mg/kg	3 razy w tygodniu
Oflo	600–800 mg	3 razy w tygodniu
LewoFlo	750–1000 mg	3 razy w tygodniu
CS	250 mg	codziennie
	lub 500 mg	3 razy w tygodniu
PLP*	12–15 mg/kg	2–3 razy w tygodniu

*parenteralne leki przeciwprątkowe stosować tylko w szczególnych przypadkach, z zachowaniem ostrożności ze względu na ich działanie neurotoksyczne: objaśnienia skrótów w indeksie

Chorzy po przeszczepieniu narządu

Rekomendacja 33

U chorych po przeszczepieniu narządu leczenie przeciwprątkowe należy wdrożyć niezwłocznie przy podejrzeniu gruźlicy, nie czekając na bakteriologiczne potwierdzenie rozpoznania [BIII]

Rekomendacja 34

U chorych po przeszczepieniu narządu leczonych RMP wskazane jest zwiększenie dawki inhibitorów kalcyneuryny i glikokortykosteroidów oraz monitorowanie stężenia tych leków w surowicy. Alternatywnymi rozwiązaniami jest zastąpienie RMP przez RMB lub wyeliminowanie RMP i wydłużenie czasu leczenia gruźlicy [AIII]

U chorych po przeszczepieniu narządów w fazie intensywnej zaleca się standardowy schemat 4-lekowego leczenia: RMP, INH, PZA, EMB. Ryfampicyna, indukując enzymy mikrosomalne wątroby (cytochrom P-450), powoduje obniżenie w surowicy stężenia leków zapobiegających odrzuceniu przeszczepu, takich jak cyklosporyna, takrolimus, rapamycyna lub glikokortykosteroidy. Bezpośrednio po włączeniu ryfampicyny należy zwiększyć dawkę inhibitorów kalcyneuryny od 3 do 5 razy. Dawkę kortykosteroidu zwiększa się o 50%.

Zaleca się w tych przypadkach monitorowanie stężenia leków immunosupresyjnych w surowicy. Można u tych chorych stosować RMB zamiast RMP, gdyż słabiej indukuje enzymy wątrobowe i w mniejszym stopniu wpływa na stężenie innych leków w surowicy. Trzecią opcją w tych przypadkach jest leczenie gruźlicy zestawem leków niezawierających RMP lub RMB. Można stosować tylko INH i EMB przez 18 miesięcy, dodając na pierwsze dwa miesiące PZA. Jeśli z powodu objawów niepożądanych lub oporności prątków konieczne jest wykluczenie INH lub EMB można podać nowszy fluorochinolon (moksyflokscyna, gatyflokscyna, lewoflokscyna).

Odrębnym problemem w leczeniu gruźlicy u chorych po przeszczepieniu narządów jest hepatotoksyczne działanie leków, które jest szczególnie częste po przeszczepieniu wątroby.

Uzupełnienie leczenia parenteralnymi lekami przeciwprątkowymi poprawia skuteczność leczenia w przypadkach rozległych zmian oraz w gruźlicy jamistej. Podawanie SM lub innych leków parenteralnych wymaga jednak dużej ostrożności ze względu na nakładanie się ich nefrotoksycznego działania z wpływem inhibitorów kalcyneuryny na czynność nerek [17, 22–25].

*Osoby zakażone HIV***Rekomendacja 35**

U osób zakażonych HIV leczenie przeciwprątkowe powinno być wdrożone niezwłocznie przy podejrzeniu gruźlicy, nie czekając na bakteriologiczne potwierdzenie rozpoznania [AIII]

Rekomendacja 36

Chorzy ze współistnieniem gruźlicy i AIDS mogą być leczeni w sposób standardowy: RMP, INH, PZA i EMB przez 2 miesiące następnie RMP i INH przez 4 miesiące [AIII]

Rekomendacja 37

Leczenie gruźlicy u osób zakażonych HIV należy zastosować tak szybko, jak to możliwe u wszystkich chorych, niezależnie od liczby limfocytów CD4+ i powinno ono wyprzedzać leczenie antyretrowirusowe [AIII]

Rekomendacja 38

Ze względu na liczne interakcje pomiędzy lekami stosowanymi w gruźlicy i w zakażeniu HIV leczenie w tych przypadkach należy prowadzić w wyspecjalizowanych ośrodkach [BIII]

Jeśli po 2 miesiącach leczenia utrzymują się dodatnie posiewy plwociny, należy wydłużyć leczenie przeciwprątkowe do 9 miesięcy. Leczenie gruźlicy pozapłucnej nie różni się od stosowanego u chorych niezakażonych HIV.

U chorych na gruźlicę zakażonych HIV problemem są interakcje między lekami przeciwprątkowymi i ARV. W związku z tym gruźlica przy współistnieniu zakażenia prątkiem i HIV powinna być leczona w ośrodkach wyspecjalizowanych w prowadzeniu takich chorych [2, 12, 17, 20, 26, 27].

*Chorzy leczeni antagonistami czynnika martwicy nowotworów (anty-TNF)***Rekomendacja 39**

U chorych na gruźlicę, która wystąpiła w czasie leczenia antagonistą TNF należy przerwać podawanie leku. Leczenie antagonistą TNF można wznowić najwcześniej po miesiącu prawidłowo

prowadzonego leczenia przeciwprątkowego, jeśli nie wykazano oporności prątków na leki [AIII]

Gruźlica wystąpić może zarówno w czasie leczenia antagonistami TNF, jak i wiele miesięcy po jego zakończeniu. Rozpoznanie gruźlicy jest wskazaniem do przerwania leczenia antagonistą TNF. Po przerwaniu terapii może dojść do rozwoju zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej [3, 17].

*Chorzy na cukrzycę***Rekomendacja 40**

U chorych na cukrzycę można stosować typowe leczenie przeciwprątkowe, ale należy zwrócić uwagę na niepożądane działania leków [AIII]

Nefropatia cukrzycowa stanowi przeciwwskazanie do stosowania PLP. Ze względu na możliwość wystąpienia neuropatii w trakcie leczenia EMB i PAS u chorych na cukrzycę konieczna jest regularna kontrola okulistyczna. Zwiększona częstość występowania neuropatii obwodowej u chorych na cukrzycę leczonych INH lub ETA powoduje konieczność substytucji pirydoksyny. Ryfampicyna przyspiesza metabolizm niektórych doustnych leków przeciw cukrzycowych, głównie pochodnych sulfonilomocznika, co wymaga modyfikacji dawki lub zmiany na inne leki przeciw cukrzycowe. Rzadko stosowany w leczeniu gruźlicy ETA może powodować hiperglikemię, utrudniając dobrą kontrolę cukrzycy i zmuszając do modyfikacji leczenia przeciw cukrzycowego. Z kolei gatyfloksacyna może powodować hipoglikemię, ale u niektórych pacjentów również hiperglikemię. Pirazynamid zawarty w moczu powoduje różowo-brunatne zabarwienie testów paskowych, sugerując występowanie acetonu [9, 12, 28].

*Kobiety w ciąży***Rekomendacja 41**

Kobiety w ciąży chore na gruźlicę wywołaną przez prątki wrażliwe mogą być leczone standardowo, ale przeciwwskazane jest stosowanie SM [AII]

Rekomendacja 42

Kobiety karmiące piersią mogą być leczone głównymi lekami przeciwprątkowymi, gdyż w małym stopniu przenikają one do mleka [AII]

Chore na gruźlicę kobiety w ciąży mogą być leczone standardowo lekami: INH, RMP, PZA, EMB. Nie należy stosować SM. Przeciwwskazane jest stosowanie PLP i ETA, ze względu na szkodliwy wpływ tych leków na płód. U ciężarnych chorych na MDR-TB w ostateczności można podać kapreomycynę, unikając aminoglikozydów i ETA [1, 2, 9, 11, 12, 29].

Matka leczona przeciwpłatkowo może karmić piersią, jeśli nie stanowi zagrożenia epidemiologicznego dla dziecka. Do mleka przenikają stosunkowo małe ilości leków przeciwpłatkowych. Przy stosowaniu RMP, INH, PZA i EMB nie są obserwowane działania niepożądane u dziecka karmionego piersią. Można również uniknąć spożywania przez dziecko mleka zawierającego leki poprzez pominięcie jednego karmienia piersią, zmniejszając spożywanie przez dziecko mleka zawierającego leki poprzez pominięcie jednego karmienia piersi. Z tego względu przyjęcie leków tuż po karmieniu oraz zastąpienie następnego karmienia sztucznym mlekiem eliminuje narażenie dziecka na kontakt z lekami przeciwpłatkowymi [2, 20, 30].

Piśmiennictwo:

- Jakubowiak W., Korzeniewska-Koseła M., Kuś J. i wsp. Podręcznik gruźlicy — zalecenia Narodowego Programu Zwalczenia Gruźlicy. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa, 2001.
- WHO. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420. World Health Organization, Geneva 2010.
- Schaberg T., Bauer T., Castell S. i wsp. Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen — und Kindesalter. Pneumologie. 2012; 66: 133–171.
- Yew W.W., Lange C., Leung C.C. Treatment of tuberculosis: update 2010. Eur. Respir. J. 2011; 37: 441–462.
- Korzeniewska-Koseła M. Standardy Unii Europejskiej dotyczące opieki nad chorymi na gruźlicę. Omówienie raportu European Centre for Disease Control i European Respiratory Society 2012. Med. Prakt. 2012; 10: 58–67
- Apers L., Colebunders R., Nacheo J.B. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Nice, 2006. www.nice.org.
- Caminero J.A., Matteelli A., Lange Ch. Treatment of TB. Eur. Respir. Monogr. 2012; 58: 154–166
- WHO. Rapid advice. Treatment of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2010.13. World Health Organization Geneva 2010
- Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. World Health Organization Geneva 2008.
- Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. WHO/HTM/TB/2011.6. World Health Organization Geneva 2011.
- Management of MDR-TB: a field guide; a companion document to guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis: integrated management of adolescent and adult illness (IMAI). WHO/HTM/TB/2008.402a. World Health Organization Geneva 2009.
- Leung C.C., Daley Ch.L., Rieder H.L., Yew W.W. Management of adverse drug events in TB therapy. Eur. Respir. Monogr. 2012; 58: 167–193.
- Dravniec G., Cain K.P., Holtz T.H., Riekstina V., Leimane V., Zaleskis R. Adjunctive resectional lung surgery for extensively drug-resistant tuberculosis. Eur. Respir. J. 2009; 34: 180–183.
- Kim Y.J., Pack K.M., Jeong E. i wsp. Pulmonary tuberculosis with acute respiratory failure. Eur. Respir. J. 2008; 32: 1625–1630.
- Thwaites G.E., Nguyen D.B., Nguyen H.D. i wsp. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 1741–1751.
- Wyser C., Walzl G., Smedema J.P., Swart F., van Schalkwyk E.M., van de Wal B.W. Corticosteroids in the treatment of tuberculous

pleurisy: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Chest 1996; 110: 333–338.

- Sester M., Bumbacea D., Duarte R., Lange Ch. TB in the immunocompromised host. Eur. Respir. Monogr. 2012; 58: 230–241.
- API TB Consensus Guidelines 2006: Management of pulmonary tuberculosis, extra-tuberculosis and tuberculosis in special situations. J. Assoc. Physicians India 2006; 54: 219–234.
- Saukkonen J.J., Cohn D.L., Jasmer R.M. i wsp. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: 935–952.
- Schaaf H.S., Zumla A.I. (red.). Tuberculosis a comprehensive clinical references. Saunders, Europe 2009.
- Blumberg H.M., Burman W.J., Chaisson R.E. i wsp. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167: 603–662.
- Aguado J.M., Torre-Cisneros J., Fortun J. i wsp. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the Group of the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Clin. Infect. Dis. 2009; 48: 1276–1284.
- Holtz J.E., Sista R.R. Mycobacterium tuberculosis infection in transplant recipients: early diagnosis and treatment of resistant tuberculosis. Curr. Opin. Organ Transplant. 2009; 14: 613–618.
- Korzeniewska-Koseła M. Gruźlica u biorców przeszczepu narządu lub szpiku. Podsumowanie stanowiska TBNET 2012. Med. Prakt. 2013; 2: 64–69.
- Horne D.J., Spitters C., Narita M. Experience with rifabutin replacing rifampin in the treatment of tuberculosis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2011; 15: 1485–1490.
- Boulle A., Van Cutsem G., Cohen K. i wsp. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. JAMA 2008; 300: 530–539.
- Ribera E., Azuaje C., Lopez R.M. i wsp. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and the once-daily combination of saquinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients with tuberculosis. Antimicrob. Chemother. 2007; 59: 690–697.
- Park-Wyllie L.Y., Juurlink D.N., Kopp A. i wsp. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. N. Engl. J. Med. 2006; 354: 1352–1361.
- Efferen L.S. Tuberculosis and pregnancy. Curr. Opin. Pulm. Med. 2007; 13: 205–211.
- Mathew J.L. Effect of maternal antibiotics on breast feeding infants. Postgrad. Med. J. 2004; 80: 196–200.

Szczepienie BCG

Rekomendacja 1

Szczepienie BCG należy wykonać w pierwszych 24 godzinach po urodzeniu u wszystkich noworodków, u których nie stwierdza się przeciwwskazań [AII]

Rekomendacja 2

Rewakcyjnacja szczepionką BCG nie jest zalecana [AII]

Rekomendacja 3

Przeciwwskazaniem do szczepienia BCG są przede wszystkim niedobory odporności (zakażenie HIV), niska masa urodzeniowa (< 2000 g), poważne wady rozwojowe, zakażenia (szczególnie AIDS i gruźlica), a także stany gorączkowe i zmiany skórne [AII]

Szczepienie BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) jest najstarszą swoistą metodą zapobiegania gruźlicy, stosowaną od 1921 roku.

Światowa Organizacja Zdrowia oraz Międzynarodowa Unia Przeciwgruźlicza i przeciw Chorobom Płuc rekomendują szczepienia BCG w krajach o wysokim współczynniku rocznego ryzyka zakażenia gruźlicą [1]. W Polsce szczepienia BCG są stosowane od 1955 roku i nadal obowiązują [2]. Należy je wykonać u wszystkich noworodków, u których nie stwierdza się przeciwwskazań. Obecnie nie zaleca się, stosowanych w przeszłości, rewakcytacji u dzieci i młodzieży, gdyż nie udowodniono ich skuteczności. [1]. Szczepienie nie zapobiega zachorowaniu na gruźlicę, ale istotnie zmniejsza, szczególnie u dzieci, liczbę zachorowań o ciężkim przebiegu, takich jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i gruźlica rozsiana.

Przed każdym szczepieniem wymagane jest badanie lekarskie i wydanie orzeczenia o kwalifikacji do immunizacji. Jeżeli szczepione jest dziecko powyżej jednego miesiąca życia, które opuściło już oddział położniczy i jest w środowisku domowym, przed szczepieniem należy wykonać OT i zaszczyć jeżeli wynik jest ujemny (< 5 mm). Postępowanie z niemowlętami, których matki prątkowały w okresie okołoporodowym przedstawiono w rozdziale 3. Pomimo długiej listy chorób, objawów lub stanów uniemożliwiających wykonane szczepienia, większość z nich to rzadkie przypadki i ponad 92% noworodków w Polsce jest szczepionych BCG [3]. Nie można szczepić dzieci z pierwotnymi lub wtórnymi niedoborami odporności (w tym zakażenie HIV, leczenie immunosupresyjne), wcześniaków z masą urodzeniową < 2000 g, noworodków z ciężkimi wadami rozwojowymi, chorych na gruźlicę lub na inne zakażenia, a szczególnie chorych na AIDS i nowotwór złośliwy. W przypadku występowania gorączki lub uogólnionego zakażenia skóry, szczepienie należy odłożyć do czasu ustąpienia objawów choroby.

Rekomendacja 4

Stwierdzenie przyspieszonego odczynu poszczepiennego (poronny fenomen Kocha) jest wskazaniem do przeprowadzenia pełnej diagnostyki w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy i aktywnej gruźlicy. Przy rozpoznaniu utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy należy zastosować chemioprophylaktykę, a w gruźlicy — pełne leczenie przeciwprątkowe [AII]

Szczepionka BCG należy do żywych szczepionek opartych na atenuowanych prątkach *My-*

cobacterium bovis. Szczep ten po wielokrotnych pasażach stracił zjadliwość, zachowując antygenowość. W Polsce stosowany jest podszczep brazylijski Moreau. Szczepionkę podaje się śródskórnym w ramię około 5 cm poniżej barku, w miejscu przyczepu mięśnia naramiennego [4]. Po prawidłowym podaniu szczepionki powstaje białawy pęcherzyk o średnicy 6–8 mm, który znika po kilku minutach. Po około 3 tygodniach w miejscu szczepienia pojawia się zaczerwienienie, po 6–10 tygodniach grudka, następnie owrzodzenie o średnicy nieprzekraczającej 10 mm. Po około 14 tygodniach dochodzi do zagojenia zmiany z wytworzeniem blizny o średnicy 6–8 mm.

Gdy zaszczytione dziecko było zakażone prątkiem lub jest chore na gruźlicę, to może wystąpić po szczepieniu BCG poronny fenomen Kocha. Polega on na pojawieniu się zmian w miejscu szczepienia już po 24–48 godzinach (do 6 dni). W zależności od stwierdzenia zakażenia lub zachorowania wskazana jest chemioprophylaktyka lub pełne leczenie przeciwprątkowe.

Rekomendacja 5

Miejscowe odczyny po szczepieniu BCG, takie jak owrzodzenia i ropnie podskórne, nie wymagają leczenia, a jedynie ochrony przed nadkażeniami [BIII]

Niepożądane odczyny poszczepienne dzielą się na miejscowe, węzłowe, odległe i uogólnione zakażenie [5, 6]. Najczęściej stwierdza się zmiany miejscowe. Owrzodzenie lub zmiana ropna w miejscu szczepienia o średnicy przekraczającej 10 mm, jak również ropnie podskórne, mają skłonność do samogojenia i wymagają jedynie obserwacji lub ewentualnie ochrony przed nadkażeniami.

Rekomendacja 6

W przypadku rozmiękania okolicznych węzłów chłonnych po szczepieniu BCG wskazana jest punkcja i badanie mikrobiologiczne zawartości. Należy wykonać posiewy w kierunku bakterii Gram⁺ i Gram⁻ oraz prątków gruźlicy [AIII]

Stosunkowo często, po szczepieniu mogą wystąpić zmiany w obrębie regionalnych węzłów chłonnych. W przypadku ich rozmiękania konieczna jest punkcja, usunięcie zawartości i przesłanie pobranego materiału na badanie mikrobiologiczne. Węzły chłonne, które nie uległy rozmiękaniu, wymagają dalszej obserwacji.

Rekomendacja 7

Zaleca się leczenie chirurgiczne powstałego po szczepieniu BCG keloidu i niekiedy także tocznia [AIII]

Ze szczepieniem BCG mogą być związane takie zmiany skórne jak toczeń, keloid lub odczyny alergiczne [6]. W tych przypadkach zalecana jest konsultacja dermatologiczna i chirurga plastycznego. W przypadkach keloidu, a niekiedy tocznia, zaleca się leczenie chirurgiczne. Wszystkie niepożądane odczyny poszczepienne podlegają obowiązkowi zgłaszania.

Rekomendacja 8

W każdym przypadku wystąpienia odległych lub uogólnionych odczynów po szczepieniu BCG wskazana jest specjalistyczna ocena układu odpornościowego, z uwzględnieniem liczby limfocytów CD4⁺, zakażenia HIV i wirerii oraz diagnostyka bakteriologiczna w kierunku gruźlicy i choroby wywołanej prątkami BCG. Do czasu zakończenia diagnostyki zaleca się wdrożenie leczenia przeciwpłatkowego [AIII]

Rekomendacja 9

Ze względu na naturalną oporność prątków *Mycobacterium bovis* BCG na PZA nie należy leczyć niepożądanych odczynów po szczepieniu BCG tym lekiem [AII]

Niekiedy po szczepieniu BCG dochodzi do rozwoju zmian odległych, poza miejscem szczepienia. Najczęściej stwierdza się zapalenie kości i szpiku (*BCG-itis*). Chociaż nie jest to częste powikłanie to jednak wymaga szybkiej diagnozy i leczenia [7]. Najbardziej groźnym, lecz rzadkim niepożądanym odczynem poszczepiennym jest rozsiew prątków BCG z uogólnionym zakażeniem (prosówka BCG). *BCG-itis* występuje prawie wyłącznie u dzieci z ciężkimi zaburzeniami odporności, szczególnie u chorych na AIDS [8]. W każdym przypadku wystąpienia odległych lub uogólnionych odczynów poszczepiennych należy podejrzewać zaburzenia odporności u dziecka [4]. Wskazane jest skierowanie pacjenta do specjalistycznego ośrodka, w którym można ocenić układ odpornościowy, z uwzględnieniem liczby limfocytów CD4⁺, zakażenia HIV i wirerii, a także diagnostyka bakteriologiczna w kierunku gruźlicy (popłuczyny żołądkowe, biopsja szpiku, posiew krwi itp.). Konieczna jest również

identyfikacja typu prątka dla ewentualnego rozpoznania rozsiewu prątków *Mycobacterium bovis* BCG. Mikrobiologiczna diagnostyka tych zakażeń jest trudna i może być wykonana jedynie w laboratorium prątka o najwyższym stopniu referencyjności [9, 10]. Należy pamiętać o naturalnej oporności *Mycobacterium bovis* na PZA. W przypadku rozsiewu gruźlicy podanie tego leku jest konieczne, w przypadku rozsiewu prątków BCG jest błędem.

Rekomendacja 10

Wystąpienie odczynów niepożądanych po szczepieniu BCG u chorych leczonych antyretrowirusowo z powodu zakażenia HIV nie wymaga zastosowania leków przeciwpłatkowych, jeśli nie stwierdza się rozsiewu prątków BCG [AIII]

Po zastosowaniu leczenia ART u dziecka zakażonego HIV w ciągu 3 miesięcy po szczepieniu BCG może dojść do rozwoju zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej (*BCG-itis*) [11]. Chorobę rozpoznaje się niezależnie od stopnia rozległości zmian. Zwykle ujawnia się w postaci ropnia w miejscu szczepienia lub zajęcia węzłów chłonnych. Jeśli nie ma cech rozsiewu prątków BCG, chorzy leczeni antyretrowirusowo z powodu zakażenia HIV nie muszą mieć stosowanej terapii przeciwpłatkowej. Wymagają zawsze starannej obserwacji pod kątem rozsiewu zmian wraz z oceną układu odpornościowego [4].

Piśmiennictwo:

1. WHO. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children WHO/HTM/TB/2006.371. WHO 2006.
2. Program Szczepień Ochronnych na rok 2010. Dz. Urz. MZ Nr 10 z dnia 23 października 2009 r.
3. Korzeniewska-Koseła M. (red.) Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2010 roku. IGIChP, Warszawa 2011.
4. Jakubowiak W., Korzeniewska-Koseła M., Kuś J. i wsp. Podręcznik gruźlicy — zalecenia NPZG. IGIChP, Warszawa 2001.
5. Bernatowska E., Wolska-Kuśnier B., Pac M. i wsp. Risk of BCG infection in primary immunodeficiency children. Proposal of diagnostic, prophylactic and therapeutic guidelines for disseminated BCG based on experience in the Department of Immunology, Children's Memorial Health Institute in Warsaw between 1980–2006. *Centr. Eur. J. Immunol.* 2007; 32: 221–225.
6. Szczuka I. Bezpieczeństwo szczepień BCG — niepożądane odczyny poszczepienne. Część II Przyczyny powstawania niepożądanych odczynów poszczepiennych. *Postępowanie kliniczne. Przegl. Epidemiol.* 2002; 56: 15–28.
7. Koyama A., Toida I., Nakata S. Osteitis as a complication of BCG vaccination. *Kekkaku* 2009; 84: 125–132.
8. Ninane J., Grymonprez A., Burtonboy G., Francois A., Cornu G. Disseminated BCG in HIV infection. *Arch. Dis. Child* 1988; 63: 1268–1269.
9. Zwolska Z., Augustynowicz-Kopec E., Zabost A. i wsp. Zastosowanie nowoczesnych metod mikrobiologicznych do diagnostyki powikłań po szczepieniu BCG. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2004; 72: 269.
10. Augustynowicz-Kopec E., Zabost A., Brzezińska S., Wąsowicz M., Zwolska Z. Zastosowanie testu molekularnego PCR multiplex do identyfikacji szczepów *Mycobacterium bovis* BCG. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2005; 73: 228–233.
11. Puthanakit T., Oberdorfer P., Punjaisee S., Wannarit P., Srisanthana T. Immune reconstitution syndrome due to bacillus Calmette-Guérin after initiation of antiretroviral therapy in children with HIV infection. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41: 1049–1052.

Zapobieganie transmisji gruźlicy w placówkach opieki medycznej

Gruźlica jako zakażenie szpitalne dotyczy zarówno chorych, jak i personelu medycznego i może być transmitowana z jednych na drugich. Literatura światowa ocenia ryzyko zakażenia się prątkami i zachorowania na gruźlicę u personelu medycznego na 5–100 razy wyższe u personelu zatrudnionego w placówkach pulmonologicznych niż w populacji ogólnej danego kraju. Ryzyko zachorowania na gruźlicę wśród personelu zwiększa się wraz z liczbą przyjmowanych do placówki medycznej chorych prątkujących. Im wyższe są wskaźniki zapadalności w populacji ogólnej danego kraju, tym większe jest ryzyko narażenia na gruźlicę personelu medycznego [1, 2].

Źródłem zakażenia prątkiem gruźlicy mogą być wydzieliny lub wydaliny chorych. Wśród dróg zakażenia wyróżnia się: wziewną, pokarmową, płciową, postać wrodzoną i bezpośrednie przeniesienie prątków. W warunkach szpitalnych najczęściej do zakażenia prątkiem gruźlicy dochodzi drogą kropelkową gdy chorzy kaszlą, kichają lub rozmawiają. Brak odpowiedniej wentylacji w pomieszczeniach użytkowych, złe warunki higieniczne i nieodpowiednie nawyki chorych mogą znacząco zwiększyć transmisję bakterii. Bezpośrednie przeniesienie prątka gruźlicy może być spowodowane zakłuciem igłą lub przez skałeczenie zakażonymi narzędziami medycznymi podczas operacji lub pracy w prosektorium oraz w czasie leczenia stomatologicznego, szczególnie przy użyciu maszyn szybkoobrotowych [3]. Zagrożenie stwarza również niewłaściwa utylizacja odpadów szpitalnych i laboratoryjnych [4].

Prątki gruźlicy należą do bakterii zachowujących żywotność przez długi czas (kilkadziesiąt lat), nawet w bardzo niekorzystnych warunkach [5]. Żywe prątki były stwierdzane na maskach anestezjologicznych, w wodzie wodociągowej, w lodzie sporządzonym do operacji kardiologicznych w hipotermii, w odczynnikach chemicznych, w środkach dezynfekcyjnych, w płynach dializacyjnych, w odpadach medycznych, na kartkach książek i czasopiśmie używanych przez chorych, na cząstkach kurzu pobranego z sal chorych, w resztkach pokarmów pozostawionych na talerzach chorych [5].

Do stref największego zagrożenia wewnątrzszpitalnej transmisji *M. tuberculosis* należą sale chorych prątkujących, szczególnie zakażonych prątkami wielolekoopornymi, boksy lub pokoje do pobierania wykrztuszonej lub indukowanej płwociny, pokoje badań spirometrycznych, sale

bronchoskopowe, sale operacyjne, oddziały intensywnej terapii, sale autopsyjne, szpitalne oddziały ratunkowe i izby przyjęć, w których istnieje potencjalna możliwość kontaktu z chorymi na gruźlicę [6, 7]. Bardzo niebezpiecznym ogniwem transmisji zakażenia może być niezidentyfikowane źródło zakażenia, czyli chory, u którego nie podejrzewa się gruźlicy. Ponieważ wiele form gruźlicy, szczególnie w początkowym stadium, charakteryzuje się lekkim przebiegiem, na różnych oddziałach mogą przebywać chorzy, u których nie rozpoznano lub nawet nie podejrzewa się gruźlicy. Personel nie stosuje wówczas izolacji ani odpowiednich metod ochrony osobistej [8]. W amerykańskich badaniach oceniono, że chorzy z nierozpoznaną gruźlicą stanowią 0,03–0,3% hospitalizowanych osób. W Polsce także opisano to zjawisko [9]. Problem transmisji gruźlicy na oddziałach pediatrycznych nie jest dobrze poznany, ale proponuje się tam stosowanie takich samych zasad bezpieczeństwa, jakie są rekomendowane dla dorosłych [10]. Duże znaczenie w przenoszeniu zakażenia prątkami gruźlicy mają endoskopy, w szczególności bronchoskopy, które stanowią podstawowe narzędzie w diagnostyce płuc. Zasiedlaniu endoskopów sprzyja tworzenie się biofilmów, na których przeżywają prątki gruźlicy i MOTT [11].

Rekomendacja 1

Chorzy z rozpoznaną gruźlicą powinni być izolowani do czasu odprątkowania potwierdzonego metodami mikrobiologicznymi [AI]

Chorzy prątkujący nie powinni opuszczać oddziału bez powodu, a gdy konieczne są badania diagnostyczne wykonywane na innych oddziałach, powinni zakładać na usta i nos maski z filtrami HEPA. Takie same zachowania dotyczą podczas odwiedzin rodzin. W celu ograniczenia wychodzenia poza teren, drzwi powinny być zamknięte, a oddziały chorych wyposażone w niezbędne książki, gazety, naczynia, telefony itp. Odprątkowanie chorego powinno być potwierdzone metodami mikrobiologicznymi — ujemną bakterioskopią i ujemnymi hodowlami.

Rekomendacja 2.

W celu uniknięcia szerzenia się zakażenia prątkiem gruźlicy zaleca się odpowiednią wentylację pomieszczeń, w których przebywa chory prątkujący oraz przestrzeganie przez chorych zaleceń sanitarnych, a w szczególności

ści zasłanianie ust przy kaszlu lub kichaniu i odpluwanie płwociny do szczelnie zamykanych pojemników [AI]

Izolátky dla chorych prątkujących powinny być wyposażone w służę łączącą korytarz z pokojem chorych. W służbie powinny znajdować się czyste fartuchy i rękawice dla personelu medycznego oraz lampa UV. Sale chorych powinny posiadać własne umywalki i WC. Dla zredukowania cząstek zakaźnych konieczna jest odpowiednia wymiana powietrza, minimum 6 wymian na godzinę. Jeżeli chory opuszcza szpital, jego łóżko powinno być prześcielone po uprzednim, dwugodzinnym naświetlaniu pościeli lampą UV. Na oddziałach, gdzie przebywają chorzy prątkujący podłogi muszą być czyszczone na mokro z użyciem środków dezynfekcyjnych działających przeciwpłątkowo. Do sprzątania nie należy stosować odkurzaczy, ustawiać wentylatorów chłodzących lub ogrzewających pomieszczenia. Należy ograniczyć przyjmowanie leków w aerozolach. Wszystkie te działania mają na celu zapobieganie przenoszenia się zakaźnych aerozoli. Sale chorych powinny być często wietrzone oraz naświetlane lampami UV. Chory powinien opuścić salę na około dwie godziny — może wtedy przebywać na korytarzu. W tym czasie należy wyjałowić pokój za pomocą przenośnych lamp UV. W podobny sposób należy myć i dezynfekować pokoje diagnostyczne: badań spirometrycznych, sale bronchoskopowe i wszystkie inne wymienione na wstępie rozdziału. Szczególnej uwagi wymagają narzędzia medyczne, które mogą być zakażone wydzielinami i wydaliniami chorych. Należy je myć i dezynfekować środkami prątkobójczymi. Resztki pozostające po posiłkach chorych prątkujących powinny być traktowane jako zakaźne [12, 13].

Rekomendacja 3

Efektywność procesu sterylizacji endoskopów powinna być regularnie kontrolowana przez pracownie mikrobiologiczne [AI]

Należy pamiętać o tworzeniu się biofilmów wewnątrz kanałów bronchoskopowych i przeżywaniu na nich prątków gruźlicy i MOTT. Na podobne niebezpieczeństwa narażone są gastroskopy i kolonoskopy, które mogą być zasiedlane przez prątki pochodzące z połykanej płwociny. W celu zapobieżenia kontaminacji endoskopów należy zredukować do minimum ich kontakt z wodą wodociągową i dotrzymywać warunków (czasu i stężenia środków) dezynfekcji podanych

przez producenta. Rekomenduje się regularną, mikrobiologiczną kontrolę procesów dezynfekcji endoskopów [11,13].

Rekomendacja 4

Chorzy z podejrzeniem gruźlicy przebywający w szpitalu powinni być jak najszybciej skierowani do badań diagnostycznych laboratorium prątków. Do czasu zakończenia badań i otrzymania wyników potwierdzających lub wykluczających gruźlicę powinni podlegać izolacji [AI]

W niektórych szpitalach w Polsce nie ma możliwości stworzenia izolatek dla tego typu chorych. Proponuje się wtedy ich kohortowanie, czyli oddzielenie od innych chorych. Ten sposób prewencji jest wprawdzie mniej kosztowny, ale i dużo mniej efektywny w redukcji zakażeń szpitalnych.

W pracy laboratoryjnej do stref najwyższego zagrożenia zakażeniem prątkami gruźlicy należą: mikrobiologiczne laboratoria prątków, inne laboratoria, które przyjmują próbki kliniczne od chorych podejrzanych lub chorych na gruźlicę. Literatura światowa podaje, że ryzyko zakażenia w laboratoriach jest jednym z najwyższych i o 10–100 razy przewyższa ryzyko w ogólnej populacji [14]. Głównym źródłem zakażenia personelu w laboratoriach bakteriologicznych jest aerozol wytwarzany w czasie pracy z materiałami biologicznymi pochodzącymi od chorych lub z pracy ze szczepami prątków.

Rekomendacja 5

Punkt pobierania płwociny do badania mikrobiologicznego musi być specjalnie wydzielony i wyposażony w lampę ultrafioletową, ściany powinny być szklane, a po wyjściu chorego należy boks zdezynfekować i poddać promieniowaniu UV [AIII]

Wszelkie czynności z materiałem biologicznym w laboratorium prątków powinny być wykonywane w komorze laminarnej z wysokowydajnymi filtrami HEPA [AIII]

W laboratoriach prątków należy stosować jedynie wirówki z odpowiednimi pokrywami zabezpieczającymi i nietłukące się próbówki [AIII]

W laboratorium prątków, w którym nie ma możliwości posiewania próbek i diagnostyka kończy się na badaniu bakterioskopowym, wykonanie rozmazów jest poprzedzone zabiciem prątków i innych bakterii za pomocą formaldehydu lub podchlorynu sodowego w stężeniu 0,1–0,5% (domowa wybielinka rozcieńczona 1:50). W Polsce w każdym przypadku obowiązuje posiew materiału.

Zgodnie z ustawą o chorobach zakaźnych prątki gruźlicy, jako bakterie przenoszone drogą kropelkową, wymagają w pracy zastosowania trzeciego poziomu bezpieczeństwa biologicznego, który jest możliwy dzięki zainstalowaniu komór laminarnych [15]. Każde laboratorium, w którym hoduje się szczepy prątków gruźlicy musi być wyposażone w komorę laminarną z wysokowydajnymi filtrami HEPA. Jeśli w laboratorium poza posiewami wykonywane są testy lekooporności, konieczne jest posiadanie co najmniej 2 komór laminarnych.

Rekomendacja 6

Wejścia do laboratorium prątka należy ograniczyć tylko do osób w nim zatrudnionych, o czym powinna informować odpowiednia tablica [AII]

Do laboratorium prątka pracownicy muszą przechodzić przez służbę z przestrzeganiem wymogów sanitarnych, takich jak zmiana obuwia i ubrania wierzchniego. Okna muszą być szczelnie zamknięte i zapewniona odpowiednia wentylacja od strefy czystej do zanieczyszczonej [AI]

Żaden materiał zakaźny nie może opuszczać laboratorium z wyjątkiem przeznaczonego do transportu do innego laboratorium. Należy go odpowiednio zapakować i oznakować [15].

Rekomendacja 7

Personel laboratorium prątka musi być zabezpieczony przy pracy w plastikowe fartuchy ochronne założone na płócienny strój, powinien ponadto stosować rękawiczki jednorazowego użytku i maskę z filtrami HEPA [AI]

Zaleca się stosowanie maski twarzowej wyposażonej w filtry HEPA, które mają zdolność zatrzymywania drobnych cząstek bakteryjnych, a ich kształt sprawia, że ściśle przylegają do twarzy, obejmując usta i nos. Maseczki chirurgiczne papierowe lub bawełniane nie zabezpieczają przed wnikiem wilgotnych małych cząstek materiału biologicznego i nie chronią przed zakażeniem gruźlicą [16].

Rekomendacja 8

Do dezynfekcji w zakładach opieki zdrowotnej diagnozujących i leczących chorych na gruźlicę należy stosować czynniki fizyczne, takie jak metody termiczne, promieniowanie ultrafioletowe i wymianę powietrza oraz środki chemiczne o potwierdzonym działaniu przeciwpłatkowym [AI]

Do dezynfekcji wykorzystuje się czynniki fizyczne i środki chemiczne. Fizyczne sposoby dezynfekcji to: metody termiczne, promieniowanie UV i wymiana powietrza. Metoda termiczna należy do najlepszych sposobów dezynfekcji. Należy ją prowadzić w odpowiednich urządzeniach, w których monitoruje się temperaturę, czas, ciśnienie pary wodnej itp. [17].

Rekomendacja 9

Wszystkie materiały potencjalnie zakaźne muszą być poddawane procesowi autoklawowania i dopiero potem mogą być przekazywane do spalania lub uznane za odpady gospodarcze [AIII]

Prawidłowo prowadzona dezynfekcja z wykorzystaniem lamp UV może być tak wydajna w usuwaniu cząstek infekcyjnych, jak odpowiednia wymiana zakażonego powietrza poprzez systemy wentylacyjne. Promieniowanie UV niszczy 99% cząstek infekcyjnych przenoszących prątki gruźlicy. Skuteczność tej metody zależy jednak od temperatury otoczenia, wilgotności powietrza, intensywności promieniowania UV. Przy dużej wilgotności (> 70%) efekt bakteriobójczych lamp UV znacząco się zmniejsza. Promieniowanie UV jest używane również w głównych traktach wentylacyjnych, ale ten sposób dezynfekcji jest mniej skuteczny niż lampy stosowane w salach chorych lub innych pomieszczeniach [17].

Zgodnie z rekomendacjami WHO i ECDC, w nowych budynkach konieczna jest wymiana powietrza sięgająca 20 wymian na godzinę, a w starych co najmniej 6 wymian na godzinę. Systemy wentylacyjne muszą być wyposażone w filtry HEPA, które zatrzymują bardzo drobne cząsteczki infekcyjne. W nowoczesnych placówkach systemy wentylacyjne połączone są z utrzymaniem ujemnego ciśnienia w wyznaczonych strefach, wewnątrz sal, budynków itp. [16].

Metody chemiczne stosuje się do dezynfekcji narzędzi i sprzętów, które miały styczność z materiałami biologicznymi: krwią, płynami ustrojowymi, wydzielinami i wydaliniami, a także z przedmiotami z otoczenia chorego. Przy wyborze środka dezynfekcyjnego należy upewnić się, czy niszczy on prątki gruźlicy. Nie wolno kierować się działaniem bakteriobójczym środka skierowanym na inne mikroorganizmy, gdyż wiele dostępnych w sprzedaży środków dezynfekcyjnych nie posiada aktywności przeciwpłatkowej. Obecnie w Polsce stosuje się dwie metody oznaczania aktywności płatkobójczej: jakościowa nośnikowa i ilościowa rozcieńczeniowo-zawiesinowa według normy europejskiej EN-PN 14348:2005 [18].

Rekomendacja 10

Pracodawca zobowiązany jest do zapewnienia wszystkim pracownikom bezpiecznej pracy według 3-stopniowej hierarchii, od nadzoru administracyjnego poprzez kontrolę środowiska i osobistą ochronę pracowników [AIII]

Nadzór administracyjny jest najważniejszym elementem strategii kontroli zakażeń szpitalnych. Powinien on zawierać zbiór zasad, według których należy postępować dla uniknięcia ekspozycji osób zdrowych na kontakty z chorymi na gruźlicę. W tym celu zaleca się: izolowanie chorych prątkujących, szybką identyfikację osób narażonych, wczesne diagnozowanie i leczenie osób podejrzanych o gruźlicę, edukację pracowników o ryzyku zakażenia i o metodach zabezpieczenia, prowadzenie badań przesiewowych u pracowników w celu wykrycia zakażenia lub zachorowania, monitorowanie liczby przyjmowanych chorych na gruźlicę z oddzielną ewidencją chorych na gruźlicę lekooporną.

Na podstawie oceny zagrożenia konieczne jest stworzenie planu nadzoru nad zakażeniami szpitalnymi powodowanymi *M. tuberculosis* i uzyskanie merytorycznej oraz finansowej akceptacji dyrektora jednostki. Projekt ten powinien zawierać: identyfikację stref ryzyka, ewidencję przypadków gruźlicy wśród personelu medycznego, ewidencję zakażeń HIV w populacji chorych, ocenę koniecznych szkoleń potrzebnych personelowi medycznemu, wyszczególnienie stref działania w jednostce medycznej wymagających rekomendacji, określenie czasu wykonania zadań oraz niezbędnych nakładów finansowych (tj. materiałów i kosztów osobowych).

Każdy pracownik powinien otrzymać odpowiednią instrukcję dotyczącą jego stanowiska pracy. Optymalnym rozwiązaniem jest szkolenie przed rozpoczęciem pracy lub wkrótce po jej rozpoczęciu i jego cyklicznie kontynuowanie. Wszyscy pracownicy powinni co najmniej raz w roku przechodzić szkolenie, które uwzględnia: podstawową wiedzę o patogenezie gruźlicy i transmisji zakażenia prątkiem, omówienie objawów, które towarzyszą zachorowaniu na gruźlicę, uświadomienie zwiększonego ryzyka zachorowania na gruźlicę u osób zakażonych HIV lub z immunosupresją, podkreślenie osobistej odpowiedzialności każdego pracownika za ograniczenie transmisji prątków gruźlicy, wskazanie stanowisk najbardziej zagrożonych transmisją, omówienie zachowań i stylu wykonywania pracy w sposób zmniejszający możliwość transmisji.

Gruźlica jest chorobą zawodową i podlega rejestracji [19]. Stwierdzenie choroby zawodowej jest decyzją administracyjną, która pozwala pracownikowi korzystać ze specjalnych świadczeń. Od decyzji może być złożone przez pracownika lub pracodawcę odwołanie do Wojewódzkiego Inspektora Sanitarnego. W spornych przypadkach można złożyć skargę do Naczelnego Sądu Administracyjnego.

Piśmiennictwo:

1. Dimitrova B., Hutchings A., Atun R. i wsp. Increased risk of tuberculosis among healthcare workers in Samara Oblast, Russia: analysis of notification data. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2005; 9: 43–48.
2. Raitio M., Helenius H., Tala E. Is the risk of occupational tuberculosis higher for young health care workers? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2003; 7: 556–562.
3. Cleveland J.L., Gooch B.F., Bolyard E.A., Simone P.M., Mullan R.J., Marianos D.W. TB infection control recommendations for CDC, 1994. Considerations for dentistry. *JAMA* 1995; 126: 593–598.
4. Johnson K.R., Braden C.R., Cairns K.L. i wsp. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from medical waste. *JAMA*, 2000; 284: 1683–1688.
5. Riley R.L. Transmission and environmental control of tuberculosis. W: Reichman L.B., Hershfield E.S. (red.). *Tuberculosis. A comprehensive international approach.* Marcel Dekker, New York 1993: 123–136.
6. Ehrenkranz N.J., Kicklighter J.L. Tuberculosis outbreak in a general hospital: evidence for air-bone spread of infection. *Ann. Intern. Med.* 1972; 77: 377–382.
7. Raitio M., Tala E. Tuberculosis among health care workers during three recent decades. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 304–307.
8. Counsell S.R., Tan J.S., Dittus R.S. Unsuspected pulmonary tuberculosis in a community teaching hospital. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 1274–1278.
9. Pęczak W. Rola badań mikrobiologicznych w kierunku badania prątków gruźlicy na poziomie lecznictwa podstawowego oraz oddziałów szpitala spoza pionu przeciwgruźliczego. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1997; 5–6: 360–363.
10. Kellerman S.E., Simonds D., Banerjee S., Towsley J., Stover B.H., Jarvis W. APIC and CDC survey of Mycobacterium tuberculosis isolation and control practices in hospitals caring for children. Part 2. Environmental and administrative controls. *Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology. Am. J. Infect. Control* 1998; 26: 483–487.
11. Wróblewska M., Augustynowicz-Kopeć E., Jezińska-Anczuków A. i wsp. Endoskopy jako potencjalne źródło zakażeń szpitalnych. *Magazyn Medyczny* 2002; 8: 17–23.
12. Zwolska Z., Augustynowicz-Kopeć E., Domagała-Krzewniak A. i wsp. Ryzyko narażenia na gruźlicę jako chorobę zawodową u personelu medycznego. *Zakażenia* 2001; 2: 17–22.
13. Rieder H.L., Espinal M.A., Kumaresan J. Guidelines for prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings. *World Health Organization* 1999. WHO/CDS/TB/99.269.
14. Domagała-Krzewniak A. Zachorowania zawodowe na gruźlicę wśród personelu medycznego w Polsce i ocena stosowanych metod zapobiegania. *Praca doktorska Warszawa IGIChP*, 2005.
15. Zwolska Z. Zasady organizacji i bezpiecznej pracy w laboratoriach prątków. W: Benczka K., Zborowska K. (red.). *Bezpieczeństwo pracy w laboratorium.* Verlag Dashchofer, Warszawa 2008; część 3; rozdz. 2: 1–10.
16. Weber A., Willeke K., Marchoni R. i wsp. Aerosol penetration and leakage characteristics of masks used in the health care industry. *Am. J. Infect. Control* 1993; 21: 167–173.
17. Zwolska Z. Znaczenie dezynfekcji powietrza w zapobieganiu transmisji gruźlicy w placówkach medycznych. *Zakażenia* 2006; 5, 6: 92–97.
18. Migliori G.B., Zellweger J.P., Abbubakar I. European Union Standards for Tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 807–819.
19. Szeszenia-Dąbrowska N., Wilczyńska U., Szymczak W. i wsp. Choroby zawodowe stwierdzone w Polsce 2003. *Med. Prakt.* 2004; 55: 299–306.

Prawne wymogi związane z diagnostyką, leczeniem, profilaktyką i rejestracją chorych na gruźlicę obowiązujące w Polsce

W Polsce wprowadzone zostały uregulowania prawne umożliwiające podejmowanie działań w zakresie nadzoru nad gruźlicą. Zawarte są w ustawie o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi, z dnia 5 grudnia 2008 roku (Dz.U. z dnia 30 grudnia 2008 r.) oraz w ustawie o zmianie ustawy o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi oraz ustawy o Państwowej Inspekcji Sanitarnej z dnia 13 lipca 2012 roku (Dz.U. z dnia 3 sierpnia 2012 r.) i odnoszą się, między innymi, do zgłaszania zachorowań. Na mocy wymienionych aktów prawnych lekarz lub felczer, który podejrzewa lub rozpoznaje zakażenie, chorobę zakaźną lub zgon z powodu zakażenia lub choroby zakaźnej ma obowiązek w ciągu 24 godzin zgłoszenia tego faktu państwowemu powiatowemu inspektorowi sanitarnemu właściwemu dla miejsca rozpoznania zakażenia lub choroby zakaźnej lub państwowemu granicznemu inspektorowi sanitarnemu właściwemu dla miejsca rozpoznania lub państwowemu wojewódzkiemu inspektorowi sanitarnemu lub innym podmiotom właściwym ze względu na rodzaj choroby zakaźnej, zakażenia lub zgonu z powodu choroby zakaźnej.

Ponadto chorzy na gruźlicę lub podejrzani o możliwość tej choroby są zobowiązani do poddania się odpowiednim badaniom. Chorzy na gruźlicę są zobowiązani do poddania się leczeniu a chorzy prątkujący do zaniechania wykonywania zajęć, w których istnieje ryzyko zakażenia innych osób oraz do wyrażenia zgody na hospitalizację [2].

Szczepienia BCG są obowiązkowe dla wszystkich noworodków, u których nie ma przeciwwskazań i powinny być wykonane w ciągu 24 godzin po urodzeniu i poprzedzone badaniem lekarskim wykonanym przez osoby posiadające odpowiednie kwalifikacje.

Obowiązkowe jest również zgłaszanie występowania niepożądanego odczynu po szczepieniu BCG.

Lekarz odpowiada prawnie za poinformowanie chorego na gruźlicę o ryzyku przeniesienia zakażenia na inne osoby oraz chorego prątkującego o konieczności hospitalizacji [1].

Kierownik laboratorium ma obowiązek zgłoszenia w ciągu 24 godzin do państwowego powiatowego inspektora sanitarnego o wykryciu prątków gruźlicy w materiale pobranym od chorego. Kierownicy zakładów opieki zdrowotnej są odpowiedzialni za zapobieganie szerzenia się zakażenia gruźlicą. Budżet państwa gwarantuje finansowanie świadczeń związanych z diagnostyką, leczeniem i profilaktyką gruźlicy również u osób nieubezpieczonych, w tym również obcokrajowców. Badania osób narażonych na zakażenie są przeprowadzane przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej lub lekarzy medycyny pracy. Zasiłek chorobowy u chorego na gruźlicę może wynosić 270 dni z możliwością następnego rocznego świadczenia rehabilitacyjnego. Gruźlica jest uznana za chorobę zawodową. Obowiązek zgłoszenia takiego przypadku spoczywa na pracodawcy. Orzeczenie wydaje Państwowy Inspektor Sanitarny.

Piśmiennictwo:

1. Augustynowicz A., Wrześniewska-Wal I. Ograniczenia autonomii pacjenta w diagnozowaniu i leczeniu gruźlicy. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81: 130–136.
2. Zielonka T. Prawne aspekty diagnostyki i leczenia gruźlicy. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81: 89–91.