

Iwona Grzelewska-Rzymowska,
Katarzyna Mańkowska-Baczyńska, Paweł Górski

Received: 02.11.2013

Accepted: 11.11.2013

Published: 29.11.2013

Gruźlica – od diagnostyki do leczenia według standardów dla krajów Unii Europejskiej

Tuberculosis – from diagnosing to treatment according to the European Union standards

Klinika Pneumonologii i Alergologii, I Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Paweł Górski

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska, Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel.: 42 678 75 05, e-mail: rzym@binar.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Autorzy przedstawiają dane epidemiologiczne odnoszące się do gruźlicy w niektórych krajach, w tym w Polsce. Gruźlica ciągle pozostaje priorytetowym wyzwaniem dla zdrowia publicznego. Obecnie stosowana chemioterapia jest skuteczna, ale długotrwała i kompleksowa. Poważny problem stanowią szczepy *Mycobacterium tuberculosis* odporne na leki przeciwpłatkowe, szczególnie szczepy odporne na wiele leków (MDR-TB) i te o rozszerzonej oporności (XDR-TB), oraz zakażenia HIV wśród chorych na gruźlicę. W październiku 2011 roku zostały sfinalizowane standardy dotyczące gruźlicy dla krajów Unii Europejskiej (European Union Standards for Tuberculosis Care, ESTC). Dokument ten pozostaje w zgodzie z definicjami i rekomendacjami WHO. ESTC składają się z czterech sekcji: diagnozowanie, leczenie, HIV i choroby współistniejące, zdrowie publiczne, które korespondują z Międzynarodowymi Standardami Opieki nad Chorymi na Gruźlicę (ISTC) z 2009 roku. W 2013 roku zostały opublikowane polskie rekomendacje. Autorzy komentują wszystkie odnoszące się do gruźlicy rekomendacje. Przedstawiono objawy kliniczne gruźlicy i wybrane problemy gruźlicy utajonej (*latent tuberculosis*). Próbkę wydzieliny oskrzelowej powinny być poddane badaniu mikroskopowemu, hodowli i testom lekowrażliwości. WHO rekomenduje szybki test molekularny, który należy wykonać w dniu bakteriologicznej diagnozy gruźlicy. Wszyscy chorzy (w tym osoby zakażone HIV), którzy nie byli wcześniej leczeni i u których nie występują czynniki ryzyka oporności na leki, powinni otrzymywać przez 2 miesiące izoniazyd, ryfampicynę, pirazynamid i etambutol, a przez 4 miesiące izoniazyd i ryfampicynę. Niektóre standardy odnoszą się do gruźlicy dziecięcej. Infekcja wywołana przez *Mycobacterium tuberculosis* powinna zostać wykryta za pomocą testu tuberkulinowego lub testu uwalniania interferonu gamma (IGRA). Dzieci poniżej 5. roku życia i osoby zakażone HIV, u których stwierdzono gruźlicę utajoną, należy leczyć izoniazydem, jeśli nie stwierdza się u nich aktywnej gruźlicy.

Słowa kluczowe: gruźlica, *Mycobacterium tuberculosis*, leki przeciwpłatkowe, gruźlica utajona, testy IGRA

Summary

In the article the authors presented the epidemiological data referring to tuberculosis in some countries and in Poland. Tuberculosis continues to be a priority challenge for public health. The present chemotherapy for tuberculosis is very efficacious but has the disadvantages of being lengthy and complex. The serious problems remain drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*, especially multi-drug MDR-TB and extensively-drug resistant XDR-TB as well as the prevalence of HIV co-infection among tuberculosis cases. In October, 2011 the European Union Standards for Tuberculosis Care (ESTC) were finalized. This document is consistent with WHO definitions and recommendations. ESTC consists of four sections – diagnosis, treatment, HIV and comorbidities and public health, which correspond to the International Standards for Tuberculosis Care (ISTC) from 2009. In 2013, the Polish recommendations for tuberculosis were published. The authors of this paper comment on all recommendations referring to tuberculosis. Clinical symptoms of tuberculosis and some problems connected with latent tuberculosis are presented. All sputum specimens and other samples should be submitted for microscopic, culture and

drug susceptibility tests. WHO recommends rapid molecular assay, which should be performed on the day of microbiological diagnosis of tuberculosis. All patients, including those with HIV infection, who have not been previously treated and without any risk factors for drug resistance, should receive isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol for two months and isoniazid and rifampicin for four months. Some standards are devoted to children tuberculosis. Infection evoked by *Mycobacterium tuberculosis* should be elicited using tuberculin skin test and/or interferon gamma release assay (IGRA test). Children under 5 years of age and patients with HIV infection should be treated for latent tuberculosis infection with isoniazid when they do not have active tuberculosis.

Key words: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, antituberculosis drugs, latent tuberculosis, IGRA tests

WSTĘP

Gruźlica to choroba zakaźna wywołana przez prątki kwasoodporne, należące do *Mycobacterium tuberculosis*. Mimo iż choroba ta towarzyszy ludzkości od starożytności, to za poważny problem społeczny została uznana około 200 lat temu. Wykrycie leków przeciwpłatkowych, a następnie wypracowanie reżimów ich stosowania doprowadziło do znaczącego opanowania gruźlicy w wielu krajach, w tym także w Polsce. Jednak choroba ta nadal pozostaje poważnym problemem ogólnoswiatowym, zwłaszcza w krajach o dużym rozpowszechnieniu zakażenia HIV. Jeśli chodzi o całokształt działań związanych z gruźlicą, niemal każdy kraj ma swoją specyfikę, ale w celu wypracowania najlepszych metod walki z tą chorobą powstają międzynarodowe standardy dotyczące postępowania z chorymi na gruźlicę oraz z osobami, u których podejrzewa się tę chorobę, a także z tzw. pacjentami z kontaktem z gruźlicą. W 2009 roku powstały Międzynarodowe Standardy Opieki nad Chorymi na Gruźlicę (International Standards for Tuberculosis Care, ISTC). W 2011 roku z inicjatywy Europejskiego Centrum Prewencji i Kontroli Chorób (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) oraz Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (European Respiratory Society, ERS) powstały Standardy Opieki nad Gruźlicą dla krajów Unii Europejskiej (EU) i krajów Europejskiej Strefy Ekonomicznej (EEA) – European Union Standards for Tuberculosis Care (ESTC)⁽¹⁾. Standardy te pozostają w zgodzie z definicjami i rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO). Ich stworzenie wynika z faktu, że w Europie znajdują się kraje o różnej zapadalności na gruźlicę. Poza tym w Europie są kraje o znacznym rozpowszechnieniu zakażenia

HIV. Jednak w większości krajów EU/EEA istnieją odpowiednie organizacje, których zadaniem jest zajmowanie się gruźlicą w połączeniu z systemem zdrowia. W prezentowanym artykule przedstawiono wybrane problemy dotyczące gruźlicy, w tym rozpoznawania, leczenia i profilaktyki tej choroby u dorosłych i dzieci – w nawiązaniu do standardów ESTC oraz zaleceń Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc^(1,2).

EPIDEMIOLOGIA GRUŻLICY W POLSCE I WYBRANYCH KRAJACH EUROPY

Gruźlica jest problemem ogólnoswiatowym. Każdego roku rozpoznaje się 8–9 mln nowych przypadków (w tym około 1,5 mln u dzieci). Choroba ta jest także ważną przyczyną zgonów – rocznie umiera z jej powodu 2–3 mln osób, w tym 500 tys. dzieci⁽³⁾. Światowa Organizacja Zdrowia podzieliła kraje ze względu na zapadalność na gruźlicę na trzy kategorie:

- kraje o małej zapadalności (<20/100 000);
- kraje o średniej zapadalności (20–50/100 000);
- kraje o dużej zapadalności (>50/100 000).

Kraje o największej zapadalności znajdują się w Afryce Subsaharyjskiej, Azji Południowo-Wschodniej, Indiach, a także w niektórych krajach Europy Wschodniej. Najmniejszą zapadalność odnotowuje się w Stanach Zjednoczonych, Ameryce Północnej, Kanadzie, Australii, Japonii oraz w krajach Europy Zachodniej⁽³⁾. Zapadalność na gruźlicę w Polsce od wielu lat wykazuje tendencję spadkową, chociaż obserwowano wzrost liczby przypadków tej choroby (tabela 1)⁽⁴⁾. Wskaźniki zapadalności w Polsce umiejscawiają się na dolnej granicy krajów o średniej zapadalności. W naszym kraju gruźlica pozapłucna (524 przypadki) stanowiła w 2012 roku 6,9% wszystkich przypadków gruźlicy⁽⁴⁾. Wskaźnik zapadalności na

Rok	Wszystkie postaci gruźlicy		Gruźlica płuc		Gruźlica płuc BK(+) ogółem
	Ogółem	0–14 lat	Ogółem	0–14 lat	
2012	7542 (19,6)	95 (1,6)	7018 (18,2)	52 (0,9)	4870 (12,6)
2011	8478 (22,2)	111 (1,9)	7879 (20,6)	60 (1,0)	5327 (13,9)
2010	7509 (19,7)	62 (1,1)	6992 (18,3)	22 (0,4)	4585 (12,0)

Tabela 1. Zapadalność na gruźlicę (wszystkie postaci) i gruźlicę płuc (współczynnik/100 000 osób) w Polsce

gruźlicę u dzieci w wieku 0–14 lat w Polsce także wykazuje tendencję spadkową (tabela 1)⁽⁴⁾. Największym problem w epidemiologii gruźlicy pozostaje szerzenie się szczepów wielolekoopornych, z opornością na izoniazyd i ryfampicynę (*multidrug-resistant TB*, MDR-TB), a ostatnio także szczepów o rozszerzonej oporności (*extensively drug-resistant TB*, XDR-TB), z opornością na hydrazyd i ryfampicynę oraz inne leki przeciwpłatkowe, takie jak fluorochinolony i aminoglikozydy⁽⁵⁾. Przypadki gruźlicy wywołanej przez prątki typu MDR i XDR stwierdzono także w Polsce⁽⁴⁾. W 2012 roku ujawniono 35 przypadków gruźlicy MDR. Wśród chorych na MDR-TB znalazło się jedno dziecko w wieku do 13 lat. Dużym problemem może być w Polsce transmisja gruźlicy wywołanej przez prątki MDR z krajów Federacji Rosyjskiej (odsetek szczepów opornych wśród nowo wykrytych przypadków wahał się od 12% do 28%).

GRUPY RYZYKA I TRANSMISJA ZAKAŻENIA

Źródłem zakażenia jest chory człowiek wydalający prątki. Największe ryzyko zakażenia stwarzają chorzy, którzy wydają prątki ujawnione w preparacie bezpośrednim płwociny lub u których stwierdzono zmiany jamiste w płucach. Zakażenie następuje poprzez inhalację (drogą kropelkową). Pacjent chory na gruźlicę pozapłucną nie jest źródłem zakażenia dla otoczenia. Do szczególnie podatnych na zakażenie prątkiem gruźlicy należą osoby z upośledzonym układem odpornościowym (zakażone HIV, z chorobami nowotworowymi poddane chemio- i radioterapii) oraz chorzy leczeni inhibitorami czynnika martwicy nowotworów alfa (*tumor necrosis factor α*, TNF-α). Do grupy ryzyka należą także dzieci w wieku poniżej 4 lat oraz pracownicy ochrony zdrowia⁽²⁾. Niektóre choroby, takie jak cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek, a także przewlekły alkoholizm, niedożywienie, nadużywanie substancji uzależniających, również stanowią czynniki ryzyka. Kontakt z chorym wydającym prątki wykrywane w badaniu bezpośrednim stanowi zagrożenie zakażeniem.

Gruźlica może być pierwotna lub popierwotna. Gruźlica pierwotna rozwija się u osób, głównie dzieci, które nie miały wcześniej kontaktu z prątkiem gruźlicy. W naszym kraju dzięki szeroko stosowanym szczepieniom BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) u wszystkich zdrowych noworodków z wagą urodzeniową ≥ 2000 g (wyszczepialność $> 93\%$) prawdopodobieństwo zachorowania na gruźlicę pierwotną jest znikome. Jednak w wielu krajach o dobrej sytuacji epidemiologicznej zrezygnowano ze szczepień i tam pojawiają się przypadki gruźlicy pierwotnej, zwłaszcza wśród dzieci imigrantów z terenów o dużej zapadalności. Najczęściej, bo u ponad 60% chorych, gruźlica pierwotna przebiega bezobjawowo lub charakteryzuje się tylko łagodną zwyżką ciepłoty ciała. W badaniu RTG klatki piersiowej stwierdza się powiększenie węzłów chłonnych wnek płucnych.

Gruźlica płuc u dorosłych rozwija się w następstwie reaktywacji dawnych ognisk choroby lub w wyniku świeżego zakażenia. Do rozwoju gruźlicy dochodzi tylko u 5–10% osób zakażonych prątkiem gruźlicy. Ogólnoustrojowe objawy tej choroby to osłabienie, brak apetytu, chudnięcie, stany podgorączkowe lub znacząco podwyższona ciepłota ciała oraz poty nocne. Głównym objawem ze strony układu oddechowego jest kaszel, suchy lub z odkrztuszaniem, niekiedy krwoplucie, a w postaciach ciężkich – duszność. Kaszel trwający ponad 2–3 tygodnie zawsze powinien skłaniać lekarza do dokładniejszej diagnostyki, głównie wykonania RTG klatki piersiowej^(1,2). Należy podkreślić, że objawy gruźlicy płuc nie są swoiste, ale dość charakterystyczny jest stosunkowo długi czas trwania dolegliwości. Ponieważ podobne objawy występują w raku płuca, to badanie RTG klatki piersiowej ukierunkowuje dalszą diagnostykę. Objawy przedmiotowe gruźlicy płuc są niecharakterystyczne. U wszystkich osób z podejrzeniem gruźlicy lub czynnikami ryzyka rozwoju tej choroby należy wykonać badanie w kierunku gruźlicy płuc lub gruźlicy pozapłucnej (Standard 1 ESTC)⁽¹⁾. Duże znaczenie przypisuje się wywiadowi, w którym należy uwzględnić kontakt z osobą chorą na gruźlicę, przebyłą gruźlicę, czynniki ryzyka, w tym choroby upośledzające odporność, kontakt rodzinny lub powrót z kraju o dużej zapadalności na gruźlicę⁽²⁾. W Polsce gruźlicę wykrywa się w sposób „bierny”, tzn. na podstawie objawów. Dlatego lekarz pierwszego kontaktu jest pierwszym ogniwem w całościowej diagnostyce tej choroby. Gruźlicę podejrzewa się na podstawie objawów klinicznych w ponad 80% przypadków.

U osób, u których podejrzewa się gruźlicę płuc, należy wykonać RTG klatki piersiowej. Szczególnie dotyczy to pacjentów kaszlących ponad 2–3 tygodnie. Najczęstszą postacią jest gruźlica naciekowa, umiejscowiona w segmentach szczytowo-tylnych, niekiedy obustronnie. U części osób stwierdza się jamy. U niewielkiego odsetka chorych (około 15%) zmiany naciekowe lub guzki występują w dolnych polach, szczególnie w szczytowych segmentach płatów dolnych, pojawiają się wysięk w jamie opłucnowej i powiększone węzły chłonne⁽⁶⁾. Inny obraz radiologiczny obserwuje się w ciężkich postaciach gruźlicy, to jest w serowatym zapaleniu płuc i gruźlicy prosowatej. Zmiany radiologiczne w gruźlicy płuc wymagają różnicowania z wieloma chorobami układu oddechowego, głównie z zapaleniem płuc, rakiem i chorobami śródmiąższowymi. Niekiedy dla pełnej oceny radiologicznej gruźlicy wykonuje się pilnie tomografię komputerową, szczególnie o wysokiej rozdzielczości, która może być pomocna dla potwierdzenia aktywnego procesu.

GRUŹLICA U CHORYCH ZAKAŻONYCH HIV

U tych osób ryzyko zachorowania na gruźlicę wynosi 8–10% w skali roku. W obrazie klinicznym i radiologicznym nie ma różnic w porównaniu z osobami bez HIV, gdy liczba

limfocytów jest prawidłowa. W przypadkach znacznego jej obniżenia ($CD4+ < 200$ komórek/ mm^3) obserwuje się szybki postęp choroby i jej ciężki przebieg⁽⁷⁾. W RTG klatki piersiowej stwierdza się zmiany o dużej rozległości. Charakterystyczne są nacieki w dolnych polach płucnych, jamy bez otoczki łącznotkankowej oraz powiększone węzły chłonne wnek i śródpiersia. U osób zakażonych HIV aktywna gruźlica płuc może wiązać się z prawidłowym obrazem radiologicznym, ale obserwuje się to bardzo rzadko⁽⁸⁾.

GRUŻLICA POZAPŁUCNA

W gruźlicy pozapłucnej objawy ogólne są takie same jak w gruźlicy płuc, a dodatkowo występują objawy ze strony dotkniętego chorobą narządu. Gruźlica pozapłucna najczęściej towarzyszy gruźlicy płuc (w 15% przypadków). W Polsce stanowi 6,9% ogółu zarejestrowanych przypadków⁽⁴⁾. Gruźlica pozapłucna w ponad połowie przypadków współistnieje z zakażeniem HIV, częściej występuje także u osób pochodzących z krajów o dużej zapadalności na gruźlicę⁽⁹⁾. Do najczęstszych postaci gruźlicy pozapłucnej należą: gruźlicze zapalenie opłucnej (35% wszystkich przypadków gruźlicy pozapłucnej) i gruźlicze zapalenie węzłów chłonnych. Rzadkie postaci to: gruźlica ośrodkowego układu oddechowego, osierdzia, układu kostno-stawowego, narządów układu pokarmowego oraz skóry. Gdy u chorego na gruźlicę płuc występuje dodatkowo gruźlica pozapłucna, taki przypadek kwalifikuje się jako gruźlicę płuc. Gruźlicę pozapłucną zawsze należy uwzględnić w różnicowaniu przyczyn przewlekłej gorączki.

GRUŻLICA UTAJONA

Gruźlica utajona (*latent tuberculosis*) to zakażenie zjadliwym prątkiem gruźlicy bez lokalizacji narządowej, czyli bez prezentacji objawów klinicznych, radiologicznych lub bakteriologicznych⁽¹⁰⁾. Gruźlica utajona dotyczy przede wszystkim dzieci⁽¹⁰⁾. Choć w Polsce ta postać choroby nie podlega rejestracji – nie znamy dokładnej liczby dzieci dotkniętych zakażeniem, nie można wykluczyć, że zjawisko to dotyczy nawet kilku tysięcy dzieci rocznie. Zakażenie utajone można rozpoznać na podstawie dodatniego wyniku testu tuberkulinowego lub testu uwalniania interferonu gamma. U około 10% osób z gruźlicą utajoną dojdzie do rozwoju aktywnej choroby⁽¹¹⁾. Prawdopodobieństwo jej rozwoju jest największe (sięga 50%) w ciągu dwóch pierwszych lat od zakażenia prątkiem gruźlicy⁽¹²⁾. Dlatego istnieje konieczność wyłaniania osób z gruźlicą utajoną wśród pacjentów mających kontakt z chorymi na gruźlicę⁽¹²⁾.

DIAGNOSTYKA BAKTERIOLOGICZNA GRUŻLICY

U każdego pacjenta, u którego podejrzewa się gruźlicę, należy wykonać badanie bakteriologiczne (Standardy

ESTC 3 i 4)⁽¹⁾. U osób z podejrzeniem gruźlicy płuc należy pobrać do badania co najmniej dwie próbki wykrztuszonej płwociny. Kraje EEA zalecają badanie trzech próbek, ale ta trzecia poprawia diagnostykę tylko o 2–3%. Wydzielinę oskrzelową można pobrać do badania innymi metodami, np. wywołując wykrztuszenie za pomocą inhalacji 4% NaCl (płwocina indukowana), pobierając próbkę podczas bronchoskopii lub materiał z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (*bronchoalveolar lavage*, BAL) czy materiał z płukania żołądka (u dzieci). Próbkę mogą być pobrane tego samego dnia (przy czym przynajmniej jedna wcześniej rano), a następnie właściwie magazynowane i transportowane do laboratorium diagnostyki prątków gruźlicy. U osób, u których podejrzewa się gruźlicę pozapłucną, do badań bakteriologicznych należy pobrać materiał z podejrzanych miejsc. Materiał trzeba pobrać także do badań histopatologicznych. Próbkę pobranego materiału muszą być zawsze poddane badaniom mikroskopowym, posiewowi i testom lekowrażliwości (Standardy ESTC 3 i 4)⁽¹⁾.

BADANIE MIKROSKOPOWE PREPARATU BEZPOŚREDNIEGO

Badanie to jest tanie, szybkie i łatwe do wykonania w każdym laboratorium diagnostyki prątków gruźlicy. Umożliwia ilościową ocenę liczby prątków, jest przydatne do oceny zakaźności i wyników leczenia, ale nie jest ani czułe, ani swoiste, ponieważ nie umożliwia różnicowania z prątkami niegruźliczymi (*Mycobacteria other than tuberculosis*, MOTT)⁽¹³⁾. W badaniu bezpośrednim stosuje się głównie dwie metody barwienia. Jedną z nich to znana od XIX wieku metoda Ziehla-Neelsena, wykorzystująca fuksynę karbолоwą. Druga metoda, fluorochromowa, sprowadza się do zastosowania auraminy lub rodaminy z wykorzystaniem mikroskopii fluorescencyjnej. Jest ona czulsza niż metoda Ziehla-Neelsena. Wykrycie prątków gruźlicy w preparacie bezpośrednim w połączeniu z dodatnim wywiadem epidemiologicznym oraz danymi z badania pacjenta powoduje, że rozpoznanie gruźlicy jest prawdopodobne⁽¹³⁾.

POSIEW MATERIAŁU BIOLOGICZNEGO

Badanie to jest konieczne do ostatecznego rozpoznania gruźlicy. Pozwala uzyskać hodowlę prątków oraz dokonać ich identyfikacji⁽¹³⁾. Najstarsze hodowle były uzyskiwane na jajowych podłożach Löwensteina-Jensena. Wzrost na nich jest długi, trwa do 8 tygodni, a uzyskany wynik ma charakter ilościowy. Inne, nowocześniejsze, obecnie szeroko stosowane podłoża to: podłoże agarowe (Middlebrook 7H10 i 7H11) oraz płynne (Middlebrook 7H12). Podłoża płynne dają szybki wzrost prątków i umożliwiają ich rozpoznanie już po 1–3 tygodniach⁽¹⁴⁾. Znalazły one zastosowanie w zautomatyzowanych systemach hodowlanych, np. BACTEC MGIT 960, dzięki którym można zdecydowanie poprawić diagnostykę gruźlicy⁽¹⁴⁾.

SZYBKIE METODY MOLEKULARNE

Należą do nich metody identyfikacji prątków w oparciu o badania amplifikacji kwasów nukleinowych. Metody te sprowadzają się do wykrywania DNA prątków gruźlicy (test *enhanced Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct*, MTD) lub RNA. Te drugie mają tę przewagę, że mogą być wykorzystane do wykrywania w próbkach RNA rybosomalnego z ujemnym i dodatnim wynikiem bakterioskopii (BK). Test, który wykrywa DNA (Amplikor MTB), ma poważne ograniczenia, ponieważ może wykrywać ten kwas nukleinowy tylko w preparatach bezpośrednich z obecnością prątków. Szybkie metody molekularne powinny zostać zastosowane najlepiej w dniu bakteriologicznego diagnozowania gruźlicy (Standard 2 ESTC)⁽¹⁾. Dodatkowo wyniki testów amplifikacji kwasów nukleinowych wraz z dodatnim wynikiem bakterioskopii pozwalają rozpoznać gruźlicę^(15,16). Testy amplifikacji kwasów nukleinowych (PCR) są kosztowne, wymagają wykształconego personelu, ale charakteryzuje je duża swoistość i czułość. Rozpoznanie można uzyskać już po 1–2 dniach, ale ważna jest precyzyjna interpretacja ze strony lekarza, gdyż testy te mogą być rozbieżne z wynikiem bakterioskopii. W przypadkach dodatniego testu molekularnego, a ujemnej bakterioskopii lekarz musi podjąć decyzję dotyczącą leczenia chorego przed uzyskaniem wyniku hodowli⁽¹⁵⁾. Należy podkreślić, że testy amplifikacji kwasów nukleinowych mogą wypaść dodatnio nawet przy ujemnych wynikach hodowli lub po zakończonym sukcesem leczeniu przeciwprątkowym. Zatem nie są one pomocne w ocenie zakaźności chorego lub skuteczności leczenia. Diagnostyka molekularna musi być potwierdzona testem lekowrażliwości na hodowlach (Standard 2 ESTC)⁽¹⁾. Obecnie WHO zaleca system Xpert MTB/RIF, który nie wymaga szczególnie zaplecza, a pozwala zaledwie w ciągu 2 godzin wykryć prątki gruźlicy wraz z oznaczeniem ich wrażliwości na ryfampicynę⁽¹⁷⁾. Test ten powinien mieć szerokie zastosowanie w krajach, w których stwierdza się zwiększone występowanie gruźlicy wielolekoopornej. Wykrycie oporności prątków na ryfampicynę potwierdza, że są one odporne również na izoniazyd, gdyż te dwa leki stosowane są zawsze łącznie. Klinicysta powinien być poinformowany o wykonaniu testów lekowrażliwości (Standard 2 ESTC)⁽¹⁾. W Polsce nie wszystkie laboratoria diagnostyki prątka gruźlicy mają możliwość wykonania testów amplifikacji kwasów nukleinowych, dlatego w przypadku wykrycia prątków w badaniu bezpośrednim jeszcze przed uzyskaniem wyniku posiewu zakłada się, że są to prątki gruźlicy i rozpoczyna leczenie przeciwprątkowe. W Polsce na podstawie badania bakterioskopowego potwierdza się gruźlicę płuc u 39,6% badanych, a łącznie z dodatnimi wynikami posiewu – u 69,4%⁽⁴⁾.

Obok gruźlicy potwierdzonej bakteriologicznie wyróżnia się także gruźlicę niepotwierdzoną bakteriologicznie. Postać tę wykrywa się, gdy wszystkie testy bakteriologiczne

są ujemne, a zmiany radiologiczne zgodne ze zmianami charakterystycznymi dla gruźlicy i nie obserwuje się poprawy po leczeniu antybiotykiem o szerokim spektrum działania (Standard 5 ESTC)⁽¹⁾. Ponieważ Unia Europejska przyjęła definicję gruźlicy na podstawie posiewu, w celu rozpoznania przypadków BK-dodatnich lub BK-ujemnych należy oprzeć się na wyniku posiewu (suplement do Standardu 5 ESTC)⁽¹⁾. Każdy materiał biologiczny pobrany od pacjenta (w tym próbki pobrane do badania histopatologicznego) musi być poddany wszystkim rodzajom badań bakteriologicznych (suplement do Standardu 5 ESTC)⁽¹⁾. U pacjentów zarażonych HIV diagnostykę należy przeprowadzić jak najszybciej, a gdy objawy kliniczne mocno sugerują gruźlicę, należy bezzwłocznie wdrożyć leczenie przeciwprątkowe (Standard 5 ESTC)⁽¹⁾.

INNE METODY STOSOWANE W DIAGNOSTYCE GRUŹLICY

ODCZYN TUBERKULINOWY (TUBERCULIN SKIN TEST, TST)

Został opracowany w 1907 roku przez Charlesa Mantoux. Polega na podaniu śródskórnie 0,1 ml oczyszczonego białka tuberkulinowego. W Polsce od 1966 roku stosuje się odmianę tuberkuliny PPD (*purified protein derivative*) – tuberkulinę RT 23 (*Renset Tuberkulin*, 23. seria), uzyskiwaną w duńskim Instytucie Surowic i Protein (Statens Serum Institut w Kopenhadze). Oczyszczona tuberkulina (nazwa zaproponowana przez polskiego mikrobiologa Odo Feliksa Bujwida) jest mieszaniną antygenów kilku gatunków mikobakterii chorobotwórczych i mikobakterii niegruźliczych (MOTT)⁽¹⁸⁾, w tym także szczepu BCG, co decyduje o małej swoistości tego testu⁽¹⁸⁾. Wynik odczytuje się po 48–72 godzinach. U osoby, która miała kontakt z prątkami, pojawia się naciek komórkowy w miejscu podania. Naciek wielkości 5–15 mm uważany jest za wynik dodatni. W populacji nieszczepionej BCG dodatni wynik TST może dowodzić utajonego zakażenia. W populacji szczepionej BCG, takiej jak populacja polska, dodatni TST może utrzymywać się nawet do 15 lat po szczepieniu. Chociaż TST nie pozwala na różnicowanie między aktywną gruźlicą a latentnym zakażeniem, o świeżym zakażeniu świadczy powiększenie jego średnicy nacieku o 10 mm w ciągu 2 lat u pacjenta, u którego wcześniej TST był ujemny. Nadwrażliwość skórna na tuberkulinę (konwersja TST) pojawia się po 2–12 tygodniach od zakażenia prątkiem gruźlicy⁽¹⁸⁾. Wynik TST może być fałszywie dodatni, np. po szczepieniu BCG lub zakażeniu prątkami niegruźliczymi. W wielu sytuacjach odczyn tuberkulinowy może być fałszywie ujemny. Taki wynik TST pojawia się podczas zakażeń bakteryjnych i wirusowych, w tym zakażenia HIV, w chorobach układu chłonnego, sarkoidozie, przewlekłej niewydolności nerek, a także w ciężkich postaciach gruźlicy i z powodu leczenia immunosupresyjnego.

TESTY IGRA W WYKRYWANIU UTAJONEGO ZAKAŻENIA PRĄTKIEM GRUŻLICY

U osób (głównie dzieci) mających kontakt z chorymi na gruźlicę, szczególnie wydalającymi prątki gruźlicy, należy stwierdzić, czy doszło do zakażenia. Ponieważ TST nie daje pewnej odpowiedzi w populacji szczepionej BCG, pojawiła się konieczność opracowania testów, które w sposób pewny wyłaniałyby osoby znajdujące się w fazie utajonego zakażenia. Należą do nich testy oparte na uwalnianiu interferonu gamma (INF- γ) przez dwa swoiste dla prątków gruźlicy antygeny, które nie są wytwarzane przez szczepy BCG oraz większość mikobakterii niegruźliczych. Te antygeny to: ESAT-6 (*early secreted antigenic target of 6 kDa protein*) oraz CFP-10 (*culture filtrate protein of 10 kDa*)^(19,20). W hodowlach prątków wydzielane są one w stosunku ilościowym 1:1⁽²¹⁾. Znane są dwa rodzaje testów IGRA, opierające się na^(22–24):

- ocenie ilości uwalnianego INF- γ w hodowli komórek pełnej krwi stymulowanej antygenami ESAT-6 i CFP-10 (QuantiFERON-TB Gold) przy użyciu enzymatycznego testu immunoabsorpcyjnego;
- liczeniu komórek jednojądrzastych wytwarzających INF- γ po stymulacji antygenami ESAT-6 i CFP-10 (T-SPOT.TB) z wykorzystaniem enzymatycznej techniki immunospot.

Antygeny te cechują się dużą swoistością, kodowane są przez tzw. obszary różnicujące (*region of difference 1, RD-1*) wykryte w genomie prątka. Obecnie otrzymywane są w formie rekombinowanej. Testy IGRA charakteryzują się dużą swoistością (90–99%) i czułością (72–97%)⁽²⁴⁾. Jednak duża czułość obserwowana jest we wczesnej fazie zakażenia i z czasem maleje. Immunologiczne testy IGRA są coraz częściej stosowane do wykrywania zakażenia prątkiem gruźlicy w stanie utajenia (latencji), przed rozwojem aktywnej gruźlicy. Niemniej jednak konwersja wyniku IGRA w ciągu 2 lat z ujemnego na dodatni nie wiązała się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju gruźlicy⁽²²⁾. Testy IGRA w wykrywaniu latentnego zakażenia okazały się czulsze niż TST. Zgodność między nimi ocenia się na 60–80%. Test QuantiFERON wykrywał zakażenie u 91%, a test TST – tylko u 65% osób⁽²³⁾. W badaniach wykonanych u dzieci z Wielkiej Brytanii zgodność TST i T-SPOT.TB wynosiła 89%⁽²⁵⁾, a w innych badaniach – 79%⁽²⁶⁾. Na większe prawdopodobieństwo zakażenia prątkiem gruźlicy wskazywał T-SPOT.TB, nawet przy ujemnym TST⁽²⁷⁾. Test IGRA u osób szczepionych BCG nie daje wyników fałszywie dodatnich, ale krew do jego wykonania należy pobrać przed TST, gdyż po założeniu próby tuberkulinowej uczulone limfocyty wytwarzają INF- γ . Krew na test IGRA należy pobrać najpóźniej w dniu odczytywania TST.

LECZENIE GRUŻLICY

Postępowanie z osobami, u których podejrzewa się gruźlicę lub rozpoznano tę chorobę, jest regulowane prawnie

w Ustawie o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych z dnia 5 grudnia 2012 roku⁽²⁸⁾ oraz w nowelizacji tej ustawy z dnia 13 lipca 2012 roku⁽²⁹⁾. Zgodnie z ustawą każdy lekarz, który podejrzewa chorobę zakaźną (w tym gruźlicę) lub zgon z powodu choroby zakaźnej, ma obowiązek powiadomić o tym państwowego powiatowego inspektora sanitarnego właściwego dla miejsca zamieszkania chorego. Jeżeli pacjent choruje na gruźlicę prątkującą lub istnieje prawdopodobieństwo, że może prątkować, musi podlegać izolacji w warunkach szpitalnych, w których rozpoczyna się leczenie przeciwprątkowe. WHO zaleca stosowanie leczenia bezpośrednio nadzorowanego (*directly observed therapy, DOT*), które sprowadza się do przyjmowania leków przeciwprątkowych w obecności pielęgniarki. Jednym z jego głównych celów jest wykrycie co najmniej 70% i wyleczenie co najmniej 85% wszystkich nowych przypadków choroby potwierdzonych bezpośrednim badaniem płwociny na obecność prątków. Cele leczenia gruźlicy to uzyskanie odprątkowania i maksymalnego cofnięcia zmian swoistych w dotkniętych chorobą narządach, przerwanie transmisji zakażenia w środowisku oraz ograniczenie rozwoju lekowrażliwości. Wszyscy chorzy ze świeżo rozpoznaną gruźlicą, którzy nie podlegali leczeniu przeciwprątkowemu (w tym także zakażeni HIV), z dodatnim i ujemnym rozmazem płwociny powinni otrzymywać cztery leki przeciwprątkowe tzw. pierwszej linii⁽³⁰⁾: izoniazyd (INH), ryfampicynę (RIF), pirazynamid (PZA) i etambutol (EMB), dawkowane według międzynarodowych rekomendacji. W pierwszej fazie (faza intensywna) leczenie trwa 2 miesiące i prowadzone jest w warunkach szpitalnych. W drugiej fazie (faza kontynuacji), jeśli nastąpiło odprątkowanie, pacjent jest leczony ambulatoryjnie dwoma lekami przez 4 miesiące. Stosuje się INH + RIF codziennie lub trzy razy w tygodniu (Standard 8 ESTC)⁽¹⁾. Korektę leczenia przeprowadza się po uzyskaniu wyników lekowrażliwości. Fazę kontynuacji leczenia przedłuża się do 7 miesięcy u chorych ze zmianami jamistymi i z dodatnim wynikiem hodowli po 2 miesiącach, a do 9 miesięcy, jeśli chory nie otrzymywał PZA. Gruźlica pozapłucna leczona jest do 9 miesięcy, a gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych – do 12 miesięcy. Ważne w odniesieniu do każdego chorego na gruźlicę jest przeprowadzenie indywidualnego nadzoru, wsparcia i oceny przystosowania do leczenia (Standard 9 ESTC), a także planu postępowania, z oceną czynników, które mogą wpływać na leczenie (Standard 17 ESTC)⁽¹⁾. Pacjentowi należy zorganizować wsparcie psychosocjalne i pomoc ze strony dodatkowych instytucji⁽¹⁾. U wszystkich chorych na gruźlicę płuc należy monitorować leczenie przeciwprątkowe za pomocą kolejnych badań bakteriologicznych. Jeśli chory po 2 miesiącach nadal prątkuje, to w 3. miesiącu leczenia wykonuje się bakterioskopię (BK), a jeśli prątkuje nadal – test lekowrażliwości (Standard 10 ESTC)⁽¹⁾.

Leczenie przeciwprątkowe chorych zakażonych HIV przebiega tak samo jak osób niezakażonych, z tym

że ostrożnie należy stosować RIF, gdy chory otrzymuje leki antyretrowirusowe. U osób zakażonych HIV leczonych przeciwpłatkowo włączenie leków antyretrowirusowych może wiązać się z okresowym pogorszeniem stanu chorego (duża zwyżka ciepłoty ciała) i pogorszeniem radiologicznym. Zjawisko to określono jako *zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej (immune reconstitution inflammatory syndrome)*⁽³¹⁾. Dlatego zaleca się, aby leki antyretrowirusowe zostały włączone jak najszybciej, ale najlepiej po 5–8 tygodniach leczenia przeciwpłatkowego (Standard 15 ESTC)⁽¹⁾. U osób zakażonych HIV należy przeprowadzać okresowe badania profilaktyczne, głównie obejmujące test tuberkulinowy i test IGRA (Standard 16 ESTC). Osoby zakażone prątkiem gruźlicy należy poddawać 9-miesięcznej chemioprophylaktyce^(1,12). U wszystkich chorych z podejrzeniem gruźlicy należy wykonać test na zakażenie HIV (Standard 14 ESTC).

Dużym problemem epidemiologicznym jest gruźlica wywołana przez prątki wielolekooporne (MDR) oraz prątki o rozszerzonej oporności (XDR)^(32,33). U wszystkich chorych na gruźlicę należy ocenić prawdopodobieństwo oporności na leki przeciwpłatkowe. Jeśli istnieje taka możliwość, to należy wykonać szybkie testy wykrywające oporność na INH i RIF (Xpert MTB/RIF) (Standard 11 ESTC), ale muszą być one w dalszej fazie potwierdzone standardowymi testami lekowności. Pacjenci, u których istnieje prawdopodobieństwo występowania gruźlicy wywołanej przez MDR lub XDR (eksponowani byli na prątki odporne lub wskazują na to odnotowane w wywiadzie informacje o niewłaściwym wcześniejszym leczeniu) (Standard 11 ESTC) powinni otrzymywać leki II rzutu (4–6 leków), w tym jeden lek podawany drogą pozajelitową⁽³⁴⁾. Leczenie należy prowadzić przez co najmniej 20 miesięcy (Standard 12 ESTC)⁽¹⁾.

Według WHO w 2010 roku na gruźlicę wywołaną MDR-TB na świecie chorowało 650 000 osób. W 12 krajach gruźlica wywołana przez MDR-TB wynosi $\geq 6\%$, a u osób wcześniej leczonych przeciwpłatkowo $\geq 50\%$. Obok prątków MDR u ponad 5,4% ze szczepów MDR stwierdzono prątki o rozszerzonej oporności (XDR-TB)⁽³³⁾. Obecnie wyróżnia się prątki z grupy XDR-TB odporne na wszystkie leki przeciwpłatkowe. Są one określane jako „całkowicie odporne” (*totally resistant TB*).

Leczenie gruźlicy wywołanej prątkami MDR i XDR powinno ustalać konsylium lekarzy specjalistów (Standard 12 ESTC)⁽¹⁾. Faza intensywna tego leczenia powinna trwać 8 miesięcy, łącznie do 24 miesięcy od uzyskania ujemnych wyników hodowli. Po zakończeniu leczenia pacjent powinien przez 24 miesiące pozostawać pod obserwacją⁽³²⁾.

Leczenie, zarówno w warunkach szpitalnych, jak i ambulatoryjnych, powinno być prowadzone w sposób nadzorowany (DOT), co zapewni lepszą eradykację i zapobiega powstawaniu szczepów opornych na leki przeciwpłatkowe⁽³⁵⁾. Niestety, ten postulat nie jest w Polsce realizowany i dlatego co najmniej 10% chorych przerywa leczenie przeciwpłatkowe.

ZAPOBIEGANIE TRANSMISJI PRĄTKÓW GRUŻLICY

Postępowanie to obejmuje wiele działań, ale najważniejsza jest izolacja chorych wydających prątki gruźlicy i jak najszybsze poddanie ich leczeniu przeciwpłatkowemu zgodnie ze schematem DOT. Ważne jest również zbadanie osób, które miały kontakt z chorym (Standard 18 ESTC)⁽¹⁾, i zastosowanie wobec nich postępowania, które ujęto w aktualnych zaleceniach dla krajów europejskich^(1,12).

PODSUMOWANIE

Gruźlica w Polsce, mimo zmniejszającej się zapadalności, nadal pozostaje ważnym problemem epidemiologicznym. W zwalczaniu tej choroby muszą być zaangażowane różne instytucje, a także lekarze pierwszego kontaktu, którzy stanowią pierwsze ogniwo w ujawnianiu chorych na gruźlicę. Diagnostyka tej choroby musi być prowadzona według aktualnych standardów i obejmować wywiad, badanie przedmiotowe, RTG klatki piersiowej oraz badania bakteriologiczne materiału pobranego od pacjenta. Leczenie przeciwpłatkowe rozpoczyna się w warunkach szpitalnych i kontynuuje je ambulatoryjnie. Lekarze pierwszego kontaktu prowadzą także stały nadzór nad chorymi, którzy przebyli intensywną fazę leczenia. Leczenie przeciwpłatkowe należy prowadzić według zaleceń WHO metodą DOT.

PIŚMIENNICTWO BIBLIOGRAPHY

1. Migliori G.B., Zellweger J.P., Abubakar E. i wsp.: European Union Standards for Tuberculosis Care. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 807–819.
2. Augustynowicz-Kopeć E., Demkow U., Grzelewska-Rzymowska I. i wsp.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania, leczenia i zapobiegania gruźlicy u dorosłych i dzieci. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81: 323–379.
3. Lönnroth K., Raviglione M.: Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 29: 481–491.
4. Korzeniewska-Kosela M. (red.): Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2011 roku. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa.
5. World Health Organization. Multidrug and Extensively Drug-Resistant TB (M/XDR-TB): 2010 Global Report on Surveillance and Response. World Health Organization, Geneva 2010.
6. Krysl J., Korzeniewska-Kosela M., Müller N.L. i wsp.: Radiologic features of pulmonary tuberculosis: an assessment of 188 cases. *Can. Assoc. Radiol. J.* 1994; 45: 101–107.
7. Jones B.E., Young S.M., Antoniskis D. i wsp.: Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1292–1297.
8. Greenberg S.D., Frager D., Suster B. i wsp.: Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology* 1994; 193: 115–119.

9. Raviglione M.C., Narain J.P., Kochi A.: HIV-associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis, and treatment. *Bull. World Health Organ.* 1992; 70: 515–526.
10. Mack U., Migliori G.B., Sester M. i wsp.: TBNET: LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 956–973.
11. Schwartzman K.: Latent tuberculosis infection: old problem, new priorities. *CMAJ* 2002; 166: 759–761.
12. Erkens C.G., Kamphorst M., Abubakar I. i wsp.: Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 925–949.
13. Zwolska Z., Augustynowicz-Kopeć E.: Diagnostyka mikrobiologiczna gruźlicy i mykobakterioz. W: Szczeklik A. (red.): *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna*, 2012: 609–612.
14. Cruciani M., Scarparo C., Malena M. i wsp.: Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 2321–2325.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2009; 58: 7–10.
16. Laraque F., Griggs A., Slopen M. i wsp.: Performance of nucleic acid amplification tests for diagnosis of tuberculosis in a large urban setting. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49: 46–54.
17. Boehme C.C., Nabeta P., Hillemann D. i wsp.: Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1005–1015.
18. Menzies D.: Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 15–21.
19. Paluch-Oleś J., Koziol-Montewka M.: [Evaluation of usefulness of QuantiFERON-TB Gold in Tube assay and Tuberculin Skin Test for immunodiagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection]. *Borgis – Nowa Medycyna* 2009; 1: 32–36.
20. Lalvani A.: Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century. New tools to tackle an old enemy. *Chest* 2007; 131: 1898–1906.
21. Harboe M., Oettinger T., Wiker H.G. i wsp.: Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG. *Infect. Immun.* 1996; 64: 16–22.
22. Mazurek G.H., Jereb J., Vernon A. i wsp.: Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection – United States 2010. *MMWR Recomm. Rep.* 2010; 59: 1–25.
23. Pai M., Riley L.W., Colford J.M. Jr: Interferon- γ assay in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 2004; 4: 761–776.
24. Streeton J.A., Desem N., Jones S.L.: Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1998; 2: 443–450.
25. Ewer K., Deeks J., Alvarez L. i wsp.: Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003; 361: 1168–1173.
26. Borkowska D., Zwolska Z., Michałowska-Mitczuk D. i wsp.: Interferonowy test T-SPOT.TB w diagnostyce latentnego zakażenia prątkiem gruźlicy. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79: 264–271.
27. Demkow U.: Commentary to the article of K. Kruczak and E. Nizankowska-Moglicka: “The new diagnostic methods of latent tuberculosis infection”. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 468–471.
28. Ustawa o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi z dnia 5 grudnia 2008 roku (Dz. U. nr 234, poz. 1570).
29. Ustawa z dnia 13 lipca 2012 roku o zmianie ustawy o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. nr 0, poz. 892).
30. Yew W.W., Lange C., Leung C.C.: Treatment of tuberculosis: update 2010. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 441–462.
31. French M.A., Lenzo N., John M. i wsp.: Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2000; 1: 107–115.
32. Kwon Y.S., Kim Y.H., Suh G.Y. i wsp.: Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47: 496–502.
33. Caminero J.A.: Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14: 382–390.
34. Falzon D., Jaramillo E., Schünemann H.J. i wsp.: WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 516–528.
35. Chaulk C.P., Kazandjian V.A.: Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: Consensus Statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel. *JAMA* 1998; 279: 943–948.

Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów publikacja artykułu w czasopiśmie „**PEDIATRIA I MEDYCINA RODZINNA**” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwiła doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.