

Joanna Kosińska¹, Paweł Górski², Iwona Grzelewska-Rzymowska²

Received: 28.05.2014

Accepted: 16.06.2014

Published: 30.06.2014

Gruźlica u dzieci – od diagnostyki do chemioprophylaktyki i leczenia

Tuberculosis in children – from diagnostics to chemoprophylaxis and treatment

¹ Oddział Chorób Wewnętrznych, Pododdział Gastrologiczny, Szpital im. M. Pirogowa w Łodzi, Polska. Ordynator Oddziału: dr n. med. Grażyna Dąbrowska

² Klinika Pneumonologii i Alergologii, I Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Paweł Górski

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska, Klinika Pneumonologii i Alergologii, I Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel.: +48 42 678 75 05, e-mail: rzym@binar.pl

¹ Internal Medicine Department, Gastrology Subdepartment, M. Pirogow Hospital in Łódź, Poland. Head of the Department: Grażyna Dąbrowska, MD, PhD

² Clinic of Pneumology and Allergology, First Faculty of Internal Medicine, Medical University of Łódź, Poland. Head of the Clinic: Professor Paweł Górski, MD, PhD

Address for correspondence: Professor Iwona Grzelewska-Rzymowska, MD, PhD, Clinic of Pneumology and Allergology, First Faculty of Internal Medicine, Medical University of Łódź, Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, Poland, tel.: +48 42 678 75 05, e-mail: rzym@binar.pl

Streszczenie

Choć gruźlica jest chorobą znaną ludzkości od stuleci, nadal stanowi duży problem społeczny i wyzwanie dla medycyny XXI wieku. Ocenia się, że co najmniej 30% światowej populacji jest zakażone prątkami gruźlicy. Choroba rocznie rozwija się u 9 milionów ludzi, w tym u 1 miliona dzieci poniżej 15. roku życia. Szczególnej uwagi wymaga gruźlica właśnie w populacji dziecięcej, gdyż zapadalność w tej grupie wiekowej jest miernikiem sytuacji epidemiologicznej gruźlicy na danym terenie. Rozpoznawanie gruźlicy u dzieci jest szczególnie trudne ze względu na jej skąpe i nieswoiste objawy, imitowanie innych jednostek chorobowych oraz zwiększającą się liczbę przypadków zakażenia prątkami bez objawów klinicznych, radiologicznych i mikrobiologicznych – tzw. gruźlicy latentnej. Utajone zakażenie prątkiem gruźlicy może w dogodnych warunkach ulec progresji w czynną postać choroby i dlatego autorzy zwracają uwagę na konieczność szybkiej diagnostyki zakażenia *Mycobacterium tuberculosis*, opisują służące temu metody (OT, IGRA), wskazania do włączenia chemioprophylaktyki i zasady jej prowadzenia u dzieci. Podkreślają konieczność przeprowadzania wnikliwego badania podmiotowego, przedmiotowego, analizy kontaktów z osobą prątkującą, badań obrazowych i mikrobiologicznych oraz znaczącą rolę lekarzy rodzinnych i pediatrów w tym procesie. Ze względu na narastające zjawisko oporności prątków na leki (według WHO ogólna liczba przypadków MDR-TB i XDR-TB na świecie wśród nowo zdiagnozowanych przypadków w 2012 roku wynosiła 450 tys.) poruszają problematykę gruźlicy wielolekoopornej, zasady prowadzenia leczenia oraz stosowane leki.

Słowa kluczowe: gruźlica u dzieci, gruźlica utajona, gruźlica wielolekooporna, testy IGRA, szczepienia BCG

Abstract

Tuberculosis is a disease known to the mankind for centuries, but still poses a big social problem and a challenge for the twenty-first century medicine. It is estimated that at least 30% of the global population is infected with the tubercle bacillus. The disease develops in 9 million people annually, including 1 million children aged below 15. Tuberculosis in the paediatric population requires particular attention because the incidence in this age group is a measure of the epidemiological situation of tuberculosis in a given area. Diagnosis of tuberculosis in children is particularly difficult due to its sparse and non-specific symptoms, imitating other diseases and increasing number of cases of mycobacterial infection without clinical, radiological and microbiological symptoms – so-called latent tuberculosis. If conditions are favourable, latent mycobacterial infection may develop into an active disease and therefore the authors draw attention to the need for rapid diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis* and describe the existing diagnostic methods (tuberculin skin test, interferon-gamma release assays) as well as indications for chemoprophylaxis and principles of conducting it in children. Moreover, the authors also emphasise the necessity for a thorough interview and physical examination, analysis of sputum-positive patient's contacts, imaging and microbiological tests as well as a significant role of family physicians and paediatricians. Due to the growing phenomenon of resistance of mycobacteria to different drugs (according to the WHO, the general number of new cases of MDR-TB and XDR-TB diagnosed in 2012 amounts to 450 thousand), the issue of multidrug-resistant tuberculosis as well as its treatment and available medications are discussed.

Key words: tuberculosis in children, latent tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, IGRA tests, BCG vaccine

WSTĘP

Gruźlica to choroba zakaźna wywołana przez prątki kwasooporne *Mycobacterium tuberculosis*, towarzysząca ludzkości od wieków. Wynalezienie leków przeciwprątkowych oraz opracowanie zasad ich stosowania doprowadziło do ograniczenia występowania tej choroby w wielu krajach. Jednak pandemia HIV oraz narastające zjawisko oporności prątków na leki przeciwprątkowe sprawiają, że gruźlica nadal pozostaje poważnym problemem dla medycyny XXI wieku. Światowa Organizacja Zdrowia w 2006 roku wprowadziła Światowy Plan na rzecz Powstrzymania Gruźlicy (Global Plan to Stop TB), którego celem jest zmniejszenie do 2015 roku o połowę, w porównaniu z latami 90. XX wieku, rozpowszechnienia tej choroby i liczby zgonów z jej powodu.

EPIDEMIOLOGIA

Gruźlica, mimo wprowadzenia strategii DOTS (*directly observed tuberculosis treatment* – bezpośrednio nadzorowana terapia gruźlicy), która polega na skojarzonym i nadzorowanym leczeniu, nadal pozostaje jedną z głównych chorób na świecie. Ocenia się, że co najmniej 30% światowej populacji jest zakażone prątkami gruźlicy. Choroba rocznie rozwija się u 9 mln ludzi, w tym u 1 mln dzieci poniżej 15. roku życia. Jest ona także ważną przyczyną zgonów – rocznie umierają na nią 2 mln osób na świecie, z czego 500 tys. to dzieci⁽¹⁾.

Wskaźniki zapadalności na gruźlicę w Polsce umiejscawiają się w dolnej granicy wśród państw o średniej zapadalności⁽²⁾. W ciągu ostatnich lat obserwuje się tendencję spadkową zapadalności na gruźlicę w populacji ogólnej. W przypadku dzieci widoczny jest wzrost liczby zachorowań na gruźlicę płuc w grupach starszych wiekowo: 15–19 lat (tab. 1).

W Polsce w 2012 roku najwyższy współczynnik zapadalności na gruźlicę wśród dzieci zarejestrowano w województwach: mazowieckim – 5 na 100 tys. osób, lubelskim – 2,7 na 100 tys., śląskim – 2,3 na 100 tys. W województwie łódzkim współczynnik zapadalności wynosił 1,7 na 100 tys. osób (6 przypadków). Jedynie w województwie pomorskim nie stwierdzono przypadków gruźlicy u dzieci. W 2012 roku nie

INRODUCTION

Tuberculosis, which has accompanied mankind for ages, is an infectious disease caused by acid-fast *Mycobacterium tuberculosis* strain. Discovering antimycobacterial drugs and determining the principles of their use has led to a reduction in the incidence of tuberculosis in many countries. Nevertheless, the pandemic of HIV and the phenomenon of resistance to antimycobacterial drugs make tuberculosis a serious challenge for the twenty-first century medicine. In 2006, the World Health Organisation introduced the Global Plan to Stop TB, the aim of which is to reduce by half the incidence and mortality due to this disease until 2015 compared to the 1990s.

EPIDEMIOLOGY

Despite the introduction of the DOTS strategy (directly observed tuberculosis treatment), which consists in supervised combination treatment, tuberculosis still remains one of the main global diseases. It is estimated that at least 30% of the global population is infected with the tubercle bacillus. The disease develops in 9 million people annually, including 1 million children aged below 15. It is also a significant cause of death – annually 2 million people worldwide die of this disease, 500 thousand of which are children⁽¹⁾.

The incidence rates in Poland place it in the lower range among countries with average incidence⁽²⁾. In the past years, a downward trend in the incidence has been observed in the general population. In paediatric population, an increased number of pulmonary tuberculosis has been observed in children aged 15–19 (tab. 1).

In 2012 in Poland, the highest incidence rate among children was recorded in Mazowieckie province – 5 in 100 thousand, Lubelskie province – 2.7 in 100 thousand and in Silesia – 2.3 in 100 thousand. In Łódź province, the incidence amounted to 1.7 in 100 thousand people (6 cases). Tuberculosis was not diagnosed in children only in Pomorskie province. In 2012, no case of tuberculous meningitis was noted. Three deaths due to tuberculosis in children were recorded⁽³⁾. Bacteriological confirmation was obtained in 23 cases (24.2%) and a certain diagnosis was established in 17 cases (32.7%).

Rok Year	Wszystkie postaci All types			Gruźlica płuc Pulmonary tuberculosis			Gruźlica pozapłucna Extrapulmonary tuberculosis		
	Ogółem Total	0–14	15–19	Ogółem Total	0–14	15–19	Ogółem Total	0–14	15–19
2012	7542 (19,6)	95 (1,6)	166 (7,3)	7018 (18,2)	52 (0,9)	143 (6,3)	524 (1,4)	43 (0,7)	23 (1,0)
2011	8478 (22,2)	111 (1,9)	130 (5,4)	7879 (20,6)	60 (1,0)	109 (4,5)	559 (1,6)	51 (0,9)	21 (0,9)
2010	7509 (19,7)	62 (1,1)	114 (4,6)	6992 (18,3)	22 (0,4)	103 (4,2)	517 (1,4)	40 (0,7)	11 (0,4)

Tab. 1. Zapadalność na wszystkie postaci gruźlicy, gruźlicę płuc i gruźlicę pozapłucną w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2010–2012 w Polsce, w liczbach bezwzględnych i współczynnikach zapadalności na 100 tys. osób⁽³⁾

Tab. 1. Incidence of all forms of tuberculosis, pulmonary and extrapulmonary tuberculosis, in individual age groups in 2010–2012 in absolute values and incidence rates per 100 thousand people⁽³⁾

odnotowano żadnego przypadku gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Zarejestrowano trzy zgony na gruźlicę wśród dzieci⁽³⁾. Potwierdzenie bakteriologiczne uzyskano w 23 przypadkach (24,2%), a pewne rozpoznanie choroby w 17 przypadkach (32,7%).

GRUŻLICA PIERWOTNA I POPIERWOTNA

Gruźlica może występować w postaci pierwotnej lub popierwotnej.

Gruźlica pierwotna rozwija się u ludzi, którzy nie mieli wcześniej kontaktu z prątkiem gruźlicy, głównie u dzieci. Po zainhalowaniu przez osobę niezakażoną prątków w postaci tzw. jąder kropelek, czyli prątków zawartych w płocinie wykrztuszonej przez osobę prątkującą, dochodzi do powstania ogniskowego zapalenia wysiękowego, zwane go ogniskiem pierwotnym (Ghona). Umieszcza się ono w dolnych partiach płata górnego bądź górnych płata dolnego albo obwodowo pod opłucną. Z ogniska Ghona droga naczyń chłonnych proces może szerzyć się na węzły chłonne, tworząc zespół pierwotny. Na tym etapie może dojść do ograniczenia namnażania prątków. Nie występują objawy infekcji, a zespół pierwotny ulega wygojeniu (włóknienie lub zwapnienie). Najczęstszym markerem niedawnego zakażenia prątkiem gruźlicy u dzieci jest adenopatia węzkowa⁽⁴⁾. U części zakażonych, szczególnie u dzieci do 4. roku życia bądź osób w immunosupresji, dochodzi do serowacenia węzłów chłonnych i ich przebiccia do światła oskrzela. Najczęściej dotyczy to węzłów okolicy węzł i tchawczo-oskrzelowych, zazwyczaj jednostronnie. Następnym tego procesu może być powstanie niedodmy płata lub rozwój zapalenia płuc (tzw. postać postępująca gruźlicy pierwotnej). W związku z obowiązującym w Polsce programem szczepień przeciwko gruźlicy szczepionką BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), któremu podlegają wszystkie zdrowe noworodki z masą urodzeniową powyżej 2000 g, prawdopodobieństwo zachorowania na tę postać gruźlicy jest małe. Gruźlica popierwotna rozwija się u osób, które przebyły gruźlicę pierwotną. Dochodzi do niej na skutek uaktywnienia niewygojonego (np. zwapniałego) zespołu pierwotnego w płucach lub poza nimi (reinfekcja endogenna) bądź też powstania nowego ogniska w wyniku zakażenia z zewnątrz u osoby wcześniej wyleczonej (superinfekcja, reinfekcja egzogenna).

Zarówno w przebiegu gruźlicy pierwotnej, jak i popierwotnej może rozwinąć się ich postać krwiopochodna, zwana prosówką (zajęte są przynajmniej dwa narządy). Prątki rozciągają się drogą krwionośną do płuc, śledziony, wątroby, nerek, szpiku, nasad kości długich, opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, co wiąże się z ciężkim przebiegiem choroby. Ze względu na umiejscowienie zmian gruźlicę można podzielić na postać płucną i pozapłucną (niezakażną). U 15% pacjentów gruźlica pozapłucna towarzyszy gruźlicy płuc (klasyfikowana jest jako gruźlica płuc). Postać ta w ponad połowie przypadków współistnieje z infekcją HIV i częściej występuje u osób pochodzących z krajów o dużej

PRIMARY AND SECONDARY TUBERCULOSIS

Tuberculosis may be primary or secondary.

Primary tuberculosis develops in people who have never been exposed to *Mycobacteria tuberculosis*, mainly in children. When an uninfected person inhales bacteria in the form of so-called droplet nuclei, i.e. tubercle bacilli in the sputum of a sputum-positive patient, a focal inflammatory lesion, called primary Ghon focus, develops. It is localised in the lower part of the upper lobe or in the upper part of the lower lobe, or peripherally under the pleura. This process may spread from the Ghon focus to the lymph nodes via the lymphatic vessels, thus creating the primary complex. At this stage, the proliferation of mycobacteria may be reduced. There are no symptoms of infection and the primary complex resolves (fibrosis or calcification). The most common marker of recent mycobacterial infection in children is hilar adenopathy⁽⁴⁾. In infected children, particularly those up to the 4th year of life, or in immunosuppressed patients, lymph nodes undergo caseous degeneration and they penetrate into the bronchial lumen. This most commonly concerns hilar and tracheobronchial lymph nodes, usually unilaterally. This may result in lobe atelectasis or pneumonia (so-called progressive primary tuberculosis). Due to the mandatory vaccination schedule in Poland, which includes BCG vaccine (*Bacillus Calmette-Guérin*) and which is administered to all healthy neonates with the birth weight greater than 2000 g, the probability of contracting this disease is slight.

Secondary tuberculosis develops in individuals who have undergone primary tuberculosis. This happens as a result of the activation of an unhealed (e.g. calcified) primary complex in the lungs and beyond them (endogenous infection) or as a consequence of the formation of a new focus due to exogenous infection in a person previously cured (superinfection). Both primary and secondary tuberculosis may develop into a disseminated form, known as miliary tuberculosis (at least two organs are involved). Tubercle bacilli spread via the blood (haematogenous spread) to the lungs, spleen, liver, kidneys, bone marrow, epiphyses of long bones, meninges and brain, which is associated with a severe course of the disease.

Due to the localisation of the lesions, tuberculosis may be divided into pulmonary and extrapulmonary (non-infectious) types. In 15% of patients, extrapulmonary tuberculosis is concomitant with pulmonary tuberculosis (and is classified as pulmonary tuberculosis). In over 50% of cases, this type is concomitant with HIV infection and is more common in persons from the countries with a high tuberculosis incidence rate⁽⁵⁾. Extrapulmonary tuberculosis may develop in every organ. The general symptoms in both types are the same, but in extrapulmonary type, we also observe symptoms associated with the infected organ, e.g. sterile pyuria in tuberculosis of the urinary tract or pleural effusion in tuberculosis of the pleura. The most common type of extrapulmonary tuberculosis is tuberculous pleuritis, which accounts for 35% of cases, and mediastinal lymph node tuberculosis.

zapadalności na gruźlicę⁽⁵⁾. Gruźlica pozapłucna może rozwinąć się w każdym narządzie. Objawy ogólne są takie jak w postaci płucnej, ale towarzyszą im także dolegliwości ze strony zajętego narządu, np. jałowy ropomocz w gruźlicy układu moczowego, płyn w jamie opłucnowej w gruźlicy opłucnej. Najczęstszą postacią gruźlicy pozapłucnej jest gruźlicze zapalenie opłucnej, które stanowi 35% przypadków, oraz gruźlica węzłów chłonnych klatki piersiowej. Szczególną formą gruźlicy jest wyjątkowo rzadko występująca gruźlica wrodzona. Do zakażenia dochodzi przed porodem poprzez pępowinę lub połknięcie zakażonego płynu owodniowego albo w trakcie porodu na skutek kontaktu ze zmianami skórnymi w okolicy narządów płciowych matki. Objawy mogą ujawnić się w momencie urodzenia dziecka lub w ciągu 2–3 tygodni i najczęściej przebiegają w formie hepatosplenomegalii oraz zaburzeń oddychania. Towarzyszyć im mogą powiększenie węzłów chłonnych, podwyższenie temperatury ciała, senność, nadmierne pobudzenie, zmiany skórne. Jest to postać, która nieleczona prowadzi do zgonu.

NATURALNY PRZEBIEG GRUŹLICY

Naturalny przebieg gruźlicy obejmuje trzy etapy: ekspozycję, zakażenie i aktywną chorobę. Tylko u części osób narażonych na kontakt z prątkami dochodzi do zakażenia. To, czy do niego dojdzie, zależy od intensywności kontaktów z chorym prątkującym, czasu narażenia, odporności osoby narażonej oraz zjadliwości szczepu prątka. Zakażenie prątkiem gruźlicy niepowodujące żadnych objawów klinicznych, radiologicznych i bakteriologicznych to tzw. utajona (latentna) infekcja gruźlicza – dotyczy ona głównie dzieci⁽⁶⁾. U około 10% osób z gruźlicą utajoną dochodzi do rozwoju aktywnej choroby⁽⁷⁾, przy czym ryzyko jej rozwoju jest największe w ciągu 2 lat od zakażenia (do 50%). Czynniki sprzyjającymi temu procesowi są: młody wiek (szczególnie poniżej 5. roku życia), choroby przewlekłe, tj. niewydolność nerek, cukrzyca, leczenie immunosupresyjne, zakażenie HIV i przewlekła kortykosteroidoterapia systemowa. Dowodem zakażenia prątkami jest dodatni wynik odczynu tuberkulinowego (OT; *tuberculin skin test*, TST). Ryzyko wystąpienia gruźlicy u osób z utajonym zakażeniem prątkiem gruźlicy narażonych na kolejne zakażenie jest cztery razy mniejsze niż u osób z zakażeniem pierwotnym⁽⁸⁾. W grupie dzieci ryzyko rozwoju gruźlicy po zakażeniu prątkiem zależy od wieku (tab. 2).

ROZPOZNIANIE

W Polsce gruźlicę rozpoznaje się u ponad 80% chorych w sposób bierny, to znaczy na podstawie objawów klinicznych. Dlatego tak istotna jest znajomość objawów tej choroby wśród lekarzy podstawowej opieki medycznej. U dzieci diagnozowanie gruźlicy jest szczególnie trudne, ze względu na jej skąpe i nieswoiste objawy podmiotowe oraz przedmiotowe, a także imitowanie innych jednostek chorobowych. Materiał do badania mikrobiologicznego jest trudny do pobrania i zwykle skąpoprątkowy⁽⁴⁾. W grupie dzieci w 15–90% przypadków do

A rather special type of TB is exceptionally rare congenital tuberculosis. The infection occurs before birth via the umbilical cord or by swallowing infected amniotic fluid. It may also occur during labour as a result of the contact with cutaneous lesions within the maternal reproductive organs. The symptoms may reveal themselves at the time of birth or within 2–3 weeks. The disease is usually manifested by hepatosplenomegaly and respiratory disorders. They may be accompanied by enlarged lymph nodes, increased body temperature, drowsiness, agitation or skin lesions. If untreated, this type of tuberculosis is fatal.

NATURAL COURSE OF TUBERCULOSIS

The natural course of tuberculosis may be divided into three stages: exposure, infection and active disease. Only some people exposed to mycobacteria become infected. Whether infection occurs or not depends on the intensity of contacts with a sputum-positive patient, duration of exposure, immunity of the person exposed and virulence of the strain. A mycobacterial infection that does not manifest any clinical, radiological and bacteriological symptoms is called latent tuberculosis and occurs mainly in children⁽⁶⁾. Active disease develops in approximately 10% of patients with the latent form⁽⁷⁾ and the risk of its development is the highest within 2 years following infection (up to 50%). The risk factors are: young age (particularly below the age of 5), chronic diseases, i.e. renal insufficiency, diabetes, immunosuppressive treatment, HIV infection and chronic systemic corticosteroid therapy. A mycobacterial infection is confirmed by a positive result of the tuberculin skin test (TST). The risk of tuberculosis in individuals with latent mycobacterial infection is four times lower than in those with primary infection⁽⁸⁾. In children, the risk of tuberculosis following a mycobacterial infection depends on age (tab. 2).

DIAGNOSIS

In Poland, tuberculosis is diagnosed in over 80% patients in a passive way, i.e. based on clinical symptoms. Therefore, the knowledge of the symptoms by primary care physicians is so important. Diagnosis of tuberculosis in children is particularly difficult due to its sparse and non-specific signs and symptoms as well as imitating other diseases. Samples for microbiological tests are difficult to collect and usually contain scarce amounts of bacteria⁽⁴⁾. In 15–90% of children, infection occurs by contact with a sputum-positive adult from the child's direct surroundings (parent, guardian or person sharing the same household), particularly if mycobacteria have been detected in the smear or/and if cavities are visible in a chest X-ray examination. In 17% of patients, transmission may occur from persons with negative sputum smear. Each time tuberculosis is suspected, a thorough history must be taken concerning both symptoms and contacts with sputum-positive persons. Patients must be thoroughly examined. A tuberculin skin test and/or IGRA tests must be conducted and, what is very important, the diagnosis must

Grupa wiekowa <i>Age group</i>	Ryzyko gruźlicy płuc i węzłów śródpiersia <i>Risk of pulmonary tuberculosis and mediastinal lymph node tuberculosis</i>	Ryzyko gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i prosówki <i>Risk of tuberculous meningitis and miliary tuberculosis</i>
Poniżej 12 miesięcy <i>Below 12 months</i>	30–40%	10–20%
12–24 miesiące <i>12–24 months</i>	10–20%	2–5%
2–4 lata <i>2–4 years</i>	5%	0,5%
5–10 lat <i>5–10 years</i>	2%	Poniżej 0,5% <i>Below 0.5%</i>
Powyżej 10 lat <i>Above 10 years</i>	10–20%	Poniżej 0,5% <i>Below 0.5%</i>

Tab. 2. Ryzyko rozwoju gruźlicy po zakażeniu prątkiem u dzieci w zależności od grupy wiekowej⁽⁴⁾

Tab. 2. Risk of developing tuberculosis following mycobacterial infection in children depending on age⁽⁴⁾

zakażenia dochodzi w wyniku kontaktu z prątkującym dorosłym z bliskiego otoczenia (rodzicem, opiekunem, zamieszkujących w tym samym gospodarstwie domowym), szczególnie gdy prątki stwierdzono w rozmazie i/lub w badaniu rentgenowskim (RTG) klatki piersiowej obecne są jamy. U 17% pacjentów do transmisji dochodzi od osób z ujemnym rozmazem płwociny. W każdym przypadku podejrzenia gruźlicy trzeba zebrać dokładny wywiad dotyczący zarówno objawów chorobowych, jak i kontaktów z osobą prątkującą oraz dokładnie zbadać chorego. Należy wykonać odczyn tuberkulinowy i/lub test IGRA oraz, co bardzo ważne, potwierdzić rozpoznanie mikrobiologicznie badaniem mikroskopowym, metodami genetycznymi, hodowlą konwencjonalną, hodowlą przyspieszoną w systemach automatycznych. Metody te powinny być ze sobą łączone, aby zwiększyć ich czułość⁽⁹⁾. W każdym przypadku trzeba wykonać badanie radiologiczne zarówno u dziecka, jak i u dorosłych współmieszkańców.

KLINICZNE OBJAWY GRUŻLICY U DZIECI

Rozpoznanie gruźlicy u dzieci może stanowić wyzwanie dla klinicysty. Trudności mogą być związane z brakiem swoistych objawów, brakiem powikłań w przebiegu gruźlicy węzłowo-płucnej, rzadszym występowaniem rozsiewów krwipochodnych i odoskrzelowych oraz zwiększeniem liczby przypadków gruźlicy utajonej⁽¹⁰⁾. Objawami, które mogą sugerować gruźlicę płuc, są: przewlekły kaszel utrzymujący się przez więcej niż 21 dni, podwyższona temperatura ciała powyżej 38°C przez 14 dni (konieczne jest wykluczenie innych przyczyn gorączki), brak poprawy po zastosowanym leczeniu, utrata masy ciała, nocne poty, zmęczenie, zahamowanie wzrostu i rozwoju dziecka w trakcie poprzedzających 3 miesięcy. Charakterystyczny jest dość długi okres trwania objawów. W badaniu przedmiotowym nie ma swoistych cech mogących potwierdzić rozpoznanie gruźlicy płuc. Bardziej wyraźne mogą być objawy ze strony innych narządów, tj. bezbolesne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych z obecnością przetok, pojawienie się garbu, obecność płynu w jamie opłucnej, jamie otrzewnej lub worku osierdziowym, cechy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych o podostrym przebiegu, niepoddającego się

be confirmed microbiologically in a microscopic examination, using a genetic method, conventional culture or by automated culture systems. The methods should be combined in order to increase their sensitivity⁽⁹⁾. In each case, radiological examination, both of the child and adults residing with the child, should be conducted.

CLINICAL SYMPTOMS OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN

Diagnosing tuberculosis in children is challenging for clinicians. The difficulties may be associated with the lack of specific symptoms or complications in the course of nodal and pulmonary tuberculosis, more rare haematogenic and airway spread as well as increased number of latent tuberculosis cases⁽¹⁰⁾. The symptoms that might suggest pulmonary tuberculosis are: chronic cough persisting for more than 21 days, elevated body temperature above 38°C for 14 days (it is important to rule out other reasons of raised temperature), no improvement following treatment, loss of body weight, night sweats, tiredness, retardation of growth and development within 3 past months. Long duration of symptoms is characteristic of the disease. There are no specific features in the physical examination which could confirm the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Other organs may manifest clearer signs, e.g. painless enlargement of the cervical lymph nodes with the presence of fistulae, appearance of kyphosis, pleural, peritoneal or pericardial effusion, features of subacute meningitis that does not respond to antibiotic therapy as well as features of increased intracranial pressure⁽¹¹⁾. However, extrapulmonary tuberculosis may also be manifested with scarce symptoms. It may be insidious and is frequently diagnosed late. The time since the onset ranges from 4 to 52 weeks⁽¹²⁾.

IMAGING EXAMINATIONS

Imaging examinations, chest X-ray in particular, play a significant role in diagnosing tuberculosis. Nevertheless, these examinations are non-specific. There are numerous respiratory diseases that manifest lesions similar to tuberculosis in X-ray pictures⁽¹⁰⁾. In 20% of patients with microbiologically

leczeniu antybiotykami, oraz cechy podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego⁽¹¹⁾. Często jednak gruźlica pozapłucna również ma przebieg skąpoobjawowy, podstępny i niejednokrotnie jest późno diagnozowana. Czas do rozpoznania waha się od 4 do 52 tygodni⁽¹²⁾.

BADANIA OBRAZOWE

Badania obrazowe, a w szczególności RTG klatki piersiowej, odgrywają istotną rolę w diagnostyce gruźlicy, jednak nie są to badania swoiste. Wiele chorób układu oddechowego może dawać w obrazie RTG podobne zmiany jak gruźlica⁽¹⁰⁾. U 20% chorych z potwierdzoną w badaniach mikrobiologicznych gruźlicą nie ustalono rozpoznania na podstawie badania radiologicznego⁽⁴⁾. U 70–90% dzieci chorych na gruźlicę w badaniu RTG obserwuje się powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia oraz węzeł. U niemowląt zmiany są zwykle obustronne; dotyczą węzłów chłonnych rozwidlenia tchawicy, okołonaczyniowych, węzeł i przytchawicznych. U starszych dzieci obejmują węzły prawej węzki oraz przytchawicze po stronie prawej. Powiększone węzły chłonne mogą powodować ucisk oskrzeli, upośledzenie ich drożności i rozwój niedodmy (zazwyczaj w płacie środkowym). Jeśli dochodzi do przebiccia rozmiękających węzłów chłonnych do światła oskrzela i rozsiewu oskrzelopochodnego (tzw. serowatego zapalenia płuc), widoczne są liczne gruboplamiste, zlewające się zagęszczenia miąższowe z powstającymi obszarami rozpadu w płacie lub segmencie. Należy różnicować je ze zmianami w przebiegu zakażeń bakteryjnych. W przypadku rozsiewu krwiopochodnego (prosówki) w obrazie radiologicznym obserwuje się obecność równomiernie rozsianych, w całych płucach, drobnych guzków o średnicy 2–4 mm. Obraz ten wymaga różnicowania z sarkoidozą, zapaleniami wirusowym lub *Mycoplasma pneumoniae*, alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych, rozsiewem nowotworowym. W obrazie radiologicznym najczęstszej postaci gruźlicy popierwotnej – gruźlicy naciekowej – widoczne są nieostro odgraniczone zacienienia z przejaśnieniami, jeśli doszło do rozpadu, oraz obecności w ich sąsiedztwie drobnymi guzkami. Zmiany umiejscawiają się zwykle w segmentach szczytowych i tylnych płata górnego albo szczytowych płata dolnego. Zmiany radiologiczne w przebiegu tej postaci gruźlicy wymagają różnicowania z innymi zmianami o charakterze cienia okrągłego, takimi jak gruźliczaki, zmiany zapalne o innej niż gruźlica etiologii, np. gronkowcowe, mykobakteriozy, choroby ziarniniakowe, nowotwory pierwotne płuca, przerzuty nowotworowe do płuc, nacieki kwasochłonne⁽¹³⁾. Uzupełnieniem badania RTG klatki piersiowej jest tomografia komputerowa (TK). Pozwala ona uwidocznienie powiększenia węzłów chłonnych węzeł, ich charakterystyczny wzorzec wzmacniania po podaniu kontrastu – tzn. obrączkowaty, brzeżny – oraz obecność wewnątrztrazikowych guzków (tzw. obraz pączkującego drzewa, widoczny w aktywnym procesie chorobowym). W TK można również zaobserwować obecność jam i rozsiewu prosowatego.

confirmed tuberculosis, the diagnosis was not established on the basis of radiological examinations⁽⁴⁾. In 70–90% of children with tuberculosis, X-ray shows enlarged mediastinal and hilar lymph nodes. In neonates, lesions are usually bilateral. They concern the lymph nodes of the trachea bifurcation as well as perivascular, hilar and paratracheal nodes. In older children the right hilar and right paratracheal nodes are involved. Enlarged lymph nodes may compress the bronchi, impair their patency and cause atelectasis (usually in the middle lobe). If softened lymph nodes penetrate the bronchus and airway spread follows (so-called caseous pneumonia), numerous parenchymal lesions that blend together with breakdown areas are visible in a lobe or segment. They should be differentiated from lesions that develop in the course of bacterial infections. In haematogenic spread (miliary tuberculosis), radiological examinations show evenly disseminated slight nodules (with the diameter of 2–4 mm) in the entire lungs. Such a presentation must be differentiated from sarcoidosis, viral inflammation or *Mycoplasma pneumoniae*, hypersensitivity pneumonitis and neoplastic spread. The radiological picture of the most common form of secondary tuberculosis – infiltrative pulmonary tuberculosis, presents vaguely circumscribed opacities with bright areas, if breakdown occurs, and slight nodules in their vicinity. The lesions are usually localised in the apical and posterior segments of the upper lobe or apical segments of the lower lobe. Radiological changes in the course of this type of tuberculosis must be differentiated from other lesions that present with round shadows (nodules), such as tuberculomas, inflammatory changes with a different aetiology, e.g. staphylococci, mycobacteriosis, granulomatous diseases, primary lung cancer, metastases to the lungs and eosinophilic infiltration⁽¹³⁾. Computed tomography is a supplementation to chest X-ray. It enables visualisation of the hilar lymph nodes, their characteristic enhancement pattern following administration of a contrast agent, i.e. annular or peripheral enhancement, as well as presence of centrilobular nodules (so-called tree-in-bud sign seen in an active disease). CT may also reveal the presence of cavities and dissemination.

MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS

The most objective criterion in the diagnosis of tuberculosis is microbiological confirmation. For this purpose, the following are used: microscopic examination of direct samples, biological culture on solid and liquid media, molecular methods and histopathological assessment of a biopsy. Moreover, latent tuberculosis may be diagnosed with the use of: tuberculin skin test and more modern and more specific interferon-gamma release assays (IGRA tests). Sputum smear is an easy, inexpensive and fast examination. It enables quantitative assessment of mycobacteria and evaluation of the patient's contagiousness⁽²⁾. At least two samples should be collected for the examination. Two staining methods are used: Ziehl-Neelsen stain with carbol fuchsin and fluorochrome stain using auramine or rhodamine and fluorescence

DIAGNOSTYKA MIKROBIOLOGICZNA

W gruźlicy najbardziej obiektywnym kryterium rozpoznania jest potwierdzenie bakteriologiczne. W tym celu stosuje się badanie mikroskopowe preparatu bezpośredniego, posiew materiału biologicznego na podłożach stałych i płynnych, metody molekularne oraz ocenę histopatologiczną materiału pobranego za pomocą biopsji. Do oceny, czy mamy do czynienia z utajoną infekcją gruźliczą, przydatne są testy: tuberkulinowy oraz nowsze, bardziej swoiste, oparte na uwalnianiu interferonu gamma (*interferon-gamma release assays* – testy IGRA).

Bezpośredni rozmaz płwociny jest badaniem tanim, łatwym do wykonania, szybkim. Umożliwia ilościową ocenę liczb prątków i określenie na jej podstawie zakaźności pacjenta⁽²⁾. Do badania należy pobrać co najmniej dwie próbki materiału. Stosowane są dwie metody barwienia: metoda Ziehla–Neelsena z fuksyną karbolową oraz metoda fluorochromowa, z wykorzystaniem auraminy lub rodamin i mikroskopii fluorescencyjnej. Wadą tych metod jest ich niska czułość i swoistość – wykrywają zarówno prątki gruźlicy, jak prątki z grupy MOTT (*Mycobacteria other than tuberculosis* – prątki niegruźlicze). U dzieci poniżej 5. roku życia dają one wyniki pozytywne tylko u 10–15% badanych, gdyż płwocina w tej grupie chorych jest materiałem skąpoprątkowym, a jej uzyskanie jest trudne. U pacjentów powyżej 10. roku życia, mogących samoistnie odkrztuszać płwocinę, istnieje większe prawdopodobieństwo wykrycia prątków. Należy wtedy pobierać trzy próbki płwociny⁽¹¹⁾. Jeśli niemożliwe jest uzyskanie próbki płwociny, badaniu mikroskopowemu można poddać także popłuczyny żołądkowe (<50% dodatnich wyników u osób z gruźlicą⁽¹¹⁾), materiał z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego pobrany w trakcie bronchoskopii (do 60% dodatnich wyników u chorych z gruźlicą⁽⁴⁾) lub płwocinę indukowaną. Pobieranie płwociny indukowanej jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez dzieci, a wartość diagnostyczna tego materiału jest większa niż popłuczyn żołądkowych. Jedynym objawem ubocznym może być skurcz oskrzeli, któremu można zapobiec, podając przed indukcją nebulizację z salbutamolu⁽⁴⁾.

Posiew materiału uzyskanego od pacjenta jest badaniem koniecznym do ostatecznego rozpoznania gruźlicy. Zaletą tej metody jest wysoka czułość (około 85%) oraz swoistość (98–100%)⁽¹⁴⁾. Hodowla umożliwia również identyfikację szczepu oraz określenie jego lekowrażliwości⁽¹⁵⁾. Posiew na podłożu jajowym Löwensteina–Jensena trwa długo, do 8 tygodni, i jest badaniem ilościowym. Obecnie szeroko stosowane są podłoża agarowe (Middlebrooka 7H10 i 7H11) oraz podłoża płynne (Middlebrooka 7H11), na których uzyskuje się szybszy wzrost kolonii prątków – po 1–3 tygodniach. Wykorzystane zostały one w systemach automatycznych, takich jak np. BACTEC MGIT 960 (BD Biosciences, USA). Dało to możliwość przyspieszenia diagnostyki gruźlicy oraz szybkiego określenia lekowrażliwości prątków. Metodami, które znalazły zastosowanie w rozpoznawaniu gruźlicy, są również testy molekularne określające prątki

microscopy. They are characterised by low sensitivity and specificity – they detect *Mycobacteria tuberculosis* as well as MOTT bacteria (*Mycobacteria other than tuberculosis*). In children below the age of 5, they give positive results in merely 10–15% of patients since sputum in this group is poor in bacteria and difficult to obtain. In patients above the age of 10, who can expectorate sputum, the probability of detecting mycobacteria is higher. In such cases three samples should be collected⁽¹¹⁾. If sputum samples cannot be obtained, a sample of gastric washings (<50% of positive results in patients with tuberculosis⁽¹¹⁾), material from bronchoalveolar lavage (up to 60% of positive results in patients with tuberculosis⁽⁴⁾) or induced sputum may be collected for a microscopic examination. Collecting induced sputum is safe and well-tolerated by children. Moreover, its diagnostic value is higher than that of gastric washings. The only adverse reaction is bronchial spasm, which may be prevented by administering nebulization of salbutamol⁽⁴⁾.

Culture of the material collected from the patient is necessary to establish the final diagnosis. The advantage of this method is its high sensitivity (approximately 85%) and specificity (98–100%)⁽¹⁴⁾. Culture also enables identification of the strain and determining its drug-resistance⁽¹⁵⁾. Culture on the sterile Löwenstein–Jensen medium is time-consuming – it takes up to 8 weeks and is a quantitative examination. Currently, agar (Middlebrook 7H10 and 7H11) and liquid media (Middlebrook 7H11) are broadly used. They enable faster growth of a mycobacterial colony (after 1–3 weeks). These techniques are used in automatic methods such as BACTEC MGIT 960 (BD Biosciences, USA). Thanks to them, diagnosis of tuberculosis and drug-resistance of mycobacteria can be established earlier.

The methods that are used for diagnosing tuberculosis also include molecular tests which determine the presence of mycobacteria based on amplification of DNA or RNA and their hybridisation with specific gene probes. They enable detection of mycobacteria within 1–2 days or even several hours (depending on the method). They should not, however, replace other diagnostic methods⁽¹⁶⁾, but be used as their supplementation. Nucleic acid amplification tests are characterised by high specificity and sensitivity (70–90% for bacteriologically negative samples), particularly in people with positive bacterioscopy (100%)⁽¹⁷⁾. The disadvantage of this method is detecting the genetic material of both live and dead bacteria. Therefore, it cannot be used to assess contagiousness of the patient or efficacy of treatment⁽²⁾. The result of this examination should be interpreted in connection with culture results. Positive culture and genetic tests determine the diagnosis of tuberculosis. This method also enables comparison of individual genotypes of mycobacteria and identification of the strains with identical patterns, which attests to the transmission of a given strain in the environment. Therefore, this method can be used to conduct an epidemiological investigation and detect sources of epidemics, since different genotypes attest to different sources of infection. It is also used to determine whether a repeated episode of tuberculosis resulted from endogenous reinfection

na podstawie amplifikacji kwasów nukleinowych DNA lub RNA i ich hybrydyzacji ze swoistymi sondami genetycznymi. Pozwalają one na wykrycie prątków w ciągu 1–2 dni, a nawet kilku godzin (w zależności od metody). Nie powinny jednak zastępować innych metod diagnostycznych⁽¹⁶⁾, lecz być ich uzupełnieniem. Testy amplifikacji kwasów nukleinowych są metodą o dużej swoistości i czułości (70–90% dla materiałów BK-ujemnych), szczególnie u osób z dodatnim wynikiem bakterioskopii (100%)⁽¹⁷⁾. Wadą tej metody jest wykrywanie materiału genetycznego zarówno żywych, jak i martwych prątków. Nie może być zatem używana do oceny zakaźności chorego ani skuteczności leczenia⁽²⁾. Wynik tego badania powinien być interpretowany w połączeniu z wynikiem hodowli. Dodatni wynik hodowli i badania genetycznego upoważnia do rozpoznania gruźlicy. Przy pomocy tej metody można również porównywać poszczególne genotypy prątków oraz odnajdować szczepy o identycznych wzorach, co świadczy o transmisji danego szczepu w środowisku. Można ją więc wykorzystywać do przeprowadzenia dochodzenia epidemiologicznego i wykrywania źródeł epidemii, ponieważ różne genotypy świadczą o różnych źródłach zakażenia. Metodę tę wykorzystuje się także do określania, czy w przypadku ponownego zachorowania ma się do czynienia z reinfekcją endogenną czy z infekcją egzogenną, co ma wpływ na leczenie. W przypadku reinfekcji endogennej profil lekowrażliwości jest taki sam jak przy pierwszej infekcji. Przy podejrzeniu gruźlicy MDR (*multidrug-resistant tuberculosis* – gruźlica wielolekooporna), XDR (*extensively drug-resistant tuberculosis* – gruźlica z rozszerzoną opornością prątków na leki) oraz gruźlicy u zarażonych HIV WHO rekomenduje system GeneXpert MTB/RIF (Cepheid, USA) jako wstępny, szybki test (czas badania wynosi 2 godziny) do diagnostyki i określenia lekowrażliwości na ryfampicynę (RMP), z materiału pobranego od osoby z zarówno ujemnym, jak i dodatnim rozsmazem w kierunku prątków gruźlicy. Może być on używany w diagnostyce materiału pobranego z dróg oddechowych, a także materiałów z innych narządów przy podejrzeniu gruźlicy pozapłucnej⁽¹⁸⁾.

METODY DIAGNOSTYKI UTAJONEGO ZAKAŻENIA PRĄTKIEM GRUŻLICY

Gruźlica utajona jest zakażeniem prątkiem gruźlicy bez objawów klinicznych, radiologicznych i bakteriologicznych, w dogodnych warunkach może jednak ulec progresji w czynną postać. Dlatego też bardzo istotna jest jej diagnostyka i leczenie, aby zapobiegać rozwinięciu się aktywnej choroby. Terapia utajonej infekcji ma duże znaczenie, jako że może obniżyć ryzyko przejścia w chorobę aktywną nawet w 90% przypadków⁽¹⁹⁾.

Klasyczną metodą diagnostyki utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy jest odczyn tuberkulinowy (OT; *tuberculin skin test*, TST), opracowany w 1907 roku przez Charlesa Mantoux. Polega on na podaniu tuberkuliny i ocenie wielkości nacieku powstałego u osób uczulonych na antygeny prątków. Jest to tzw. opóźniony typ nadwrażliwości, w którym uczestniczą

or exogenous infection, which affects treatment. In endogenous reinfection, the drug-sensitivity profile is identical as in the first infection. When MDR (multidrug-resistant tuberculosis), XDR (extensively drug-resistant tuberculosis) or tuberculosis in HIV-positive patients are suspected, the WHO recommends GeneXpert MTB/RIF (Cepheid, USA) as an initial, quick test (duration – 2 hours) for the purposes of diagnosis and in order to determine sensitivity to rifampicin (RMP). The test may use the material collected from both positive and negative mycobacterial smear. It may be used in the evaluation of material collected from the airways or other organs in extrapulmonary tuberculosis⁽¹⁸⁾.

DIAGNOSIS OF LATENT MYCOBACTERIAL INFECTION

Latent tuberculosis is a mycobacterial infection without clinical, radiological and bacteriological signs. However, when conditions are favourable, it may transform into an active form. Therefore, it is essential to diagnose and treat it in order to prevent development of an active disease. The therapy of latent infection is of considerable importance since it might reduce the risk of active disease in even 90% of cases⁽¹⁹⁾.

A traditional method used to detect latent mycobacterial infection is tuberculin skin test (TST) created in 1907 by Charles Mantoux. It consists in administering tuberculin and assessing the size of reaction that occurs in persons sensitised to mycobacterial antigens. It is a so-called delayed type of sensitivity in which T lymphocytes and macrophages take part. Tuberculin is a mixture of antigens found in all species belonging to the group of *Mycobacterium tuberculosis complex*, including mycobacteria other than tuberculosis (MOTT) and attenuated *Mycobacterium bovis*, also used in BCG vaccine⁽²⁰⁾. In Poland, purified protein derivative (PPD) is used – so-called RT 23 tuberculin (Renset Tuberculin, batch 23) produced in the State Serum Institute in Copenhagen. It is administered intradermally in the median part of the forearm. In children above the age of 1, the dosage is 0.1 ml of tuberculin containing 5 units of purified protein derivative (PPD-S) or 2 units of RT 23 tuberculin. Younger children should be given 0.05 ml of tuberculin. Following 48–72 hours, the diameter of the induration is evaluated. The higher it is, the larger the probability of mycobacterial infection. In the Polish population, induration greater than 10 mm is considered a positive result in persons without compromised immunity⁽²¹⁾. The specificity and sensitivity of tuberculin skin test are low and therefore it is not used to diagnose active tuberculosis. Instead, it is particularly useful in diagnosing mycobacterial infection in the population that has not received the BCG vaccine. A positive result of tuberculin skin test may attest to infection with *Mycobacterium tuberculosis*, but also to the contact of the patient with antigens of non-pathogenic mycobacteria present in the environment or to the response following BCG vaccination. A positive result appears following 4–8 weeks of contact with mycobacteria and may persist for 15 years following vaccination. Additional difficulty

limfocyty T i makrofagi. Tuberkulina to mieszanina antygenów występujących u wszystkich gatunków prątków z grupy *Mycobacterium tuberculosis complex*, w tym również prątków niegruźliczych (MOTT) i atenuowanych prątków *Mycobacterium bovis*, wchodzących w skład szczepionki BCG⁽²⁰⁾. W Polsce stosuje się odmianę tuberkuliny PPD (*purified protein derivative*) – tzw. tuberkulinę RT 23 (Renset Tuberculin, 23. seria), produkowaną w Instytucie Surowic i Protein w Kopenhadze. Podaje się ją śródskórnie w środkową część przedramienia. U dzieci powyżej 1. roku życia dawka wynosi 0,1 ml tuberkuliny zawierającej 5 jednostek oczyszczonego białka tuberkulinowego (PPD-S) lub 2 jednostki tuberkuliny RT 23, a u dzieci młodszych – 0,05 ml tuberkuliny. Po 48–72 godzinach ocenia się średnicę powstałego nacieku. Im większa średnica nacieku, tym większe prawdopodobieństwo zakażenia prątkiem gruźlicy. W populacji polskiej u osób bez zaburzeń odporności za dodatni uważa się naciek o wielkości >10 mm⁽²¹⁾. Swoistość i czułość odczynu tuberkulinowego są małe, dlatego nie wykorzystuje się go do rozpoznawania aktywnej gruźlicy. Jest on natomiast szczególnie przydatny do diagnozowania zakażenia prątkiem gruźlicy w populacji osób nieszczepionych BCG. Dodatni wynik odczynu tuberkulinowego może więc świadczyć o zakażeniu prątkiem gruźlicy, ale również o kontakcie badanego z antygenami prątków niepatogennych obecnych w środowisku lub o odpowiedzi po szczepieniu BCG. Dodatni wynik pojawia się po 4–8 tygodniach od kontaktu z prątkami i może utrzymywać się do 15 lat po szczepieniu. Dodatkowe utrudnienie w interpretacji testu stanowi często efekt wzmocnienia. Zjawisko to polega na konwersji odczynu tuberkulinowego z ujemnego do dodatniego po powtórny podaniu tuberkuliny, co spowodowane jest odpowiedzią na antygeny prątka. Ujemny wynik odczynu tuberkulinowego nie upoważnia do wykluczenia zakażenia prątkiem, zwłaszcza u osób z chorobą nowotworową, sarkoidozą, w trakcie leczenia lekami immunosupresyjnymi, z zaburzeniami odporności (np. HIV), w ciężkich postaciach gruźlicy. Przewlekłe choroby metaboliczne, takie jak cukrzyca, niewydolność nerek, infekcje wirusowe, szczepienie żywymi szczepionkami w ciągu ostatnich 6 tygodni, a także młody (<5. roku życia) albo podeszły wiek (>65. roku życia) również mogą być przyczyną ujemnego wyniku testu. Jeśli odczyn tuberkulinowy zostanie wykonany zbyt wcześnie, tzn. w okresie krótszym niż 6 tygodni od zakażenia, jego wynik może być ujemny, ponieważ jest to minimalny czas potrzebny do rozwoju zjawisk immunologicznych.

Ze względu na niedoskonałości testu tuberkulinowego w wykrywaniu zakażenia prątkiem pojawiła się konieczność wynalezienia nowych, bardziej precyzyjnych metod diagnostycznych. Nowe testy diagnostyczne do wykrywania zakażenia prątkiem gruźlicy, tzw. IGRA (*interferon-gamma release assays*), oparte są na ocenie wytwarzania interferonu gamma przez limfocyty T krwi obwodowej pobudzone antygenami swoistymi dla *Mycobacterium tuberculosis*⁽²¹⁾. Antygeny ESAT-6 (*early secreted antigenic target of 6 kDa protein*) i CFP 10 (*culture filtrate protein of 10 kDa*), kodowane przez region RD 1 (*Region of Difference 1*), oraz swoisty

in interpreting the test may be the enhancement effect. This phenomenon consists in a conversion of negative to positive TST following a repeated administration of tuberculin, which is caused by a response to the antigens of mycobacteria. A negative result does not rule out mycobacterial infection, particularly in patients with cancer, sarcoidosis, treated with immunosuppressants, with immune disorders (e.g. HIV) or in severe forms of tuberculosis. Chronic metabolic diseases, such as diabetes, renal insufficiency, viral infection, vaccination with viable vaccines within past 6 weeks as well as young (<5 years old) or old age (>65 years old) may also cause a negative test result. If tuberculin skin test is performed too early, i.e. in the period shorter than 6 weeks following infection, its result may be negative since this period of time is a minimum needed for immunological phenomena to develop.

Due to the limitations of the tuberculin skin test in detecting mycobacterial infection, new, more precise diagnostic methods had to be created. New diagnostic tests to detect mycobacterial infection, so-called IGRA (interferon-gamma release assays), are based on the assessment of interferon-gamma production by T lymphocytes in the peripheral blood that are stimulated by *Mycobacterium tuberculosis* specific antigens⁽²¹⁾. ESAT-6 antigens (early secreted antigenic target of 6 kDa protein) and CFP 10 antigens (culture filtrate protein of 10 kDa), coded by RD 1 region (Region of Difference 1), as well as specific antigen Tb 7.7 are responsible for the virulence of tuberculosis. The lack of these antigens in the genome of bacteria from the BCG strain and in the majority of environmental mycobacteria, except for *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium microti* and *Mycobacterium szulgai*, determines high specificity (62–100%) of IGRA tests in diagnosing infection with *Mycobacterium tuberculosis*⁽¹⁹⁾. In Europe, two types of IGRA tests are recommended:

- tests that use the ELISA method to assess the quantity of interferon-gamma produced in blood cell cultures following full stimulation with *Mycobacterium tuberculosis* antigens (QuantiFERON-TB Gold test by Australian company Cellestis and QuantiFERON-GIT – Gold In-Tube); a positive result in the QuantiFERON-TB Gold test (i.e. evidence for recent mycobacterial infection) is the concentration of IFN- γ >0.7 IU/ml⁽²¹⁾;
- tests that involve quantifying peripheral blood mononuclear cells that produce IFN- γ following stimulation by mycobacterial antigens using the ELISPOT method (T-SPOT.TB by British company Oxford Immunotec); a positive result in the T-SPOT.TB test is the presence of at least 6 spots⁽¹⁹⁾. The sensitivity of the ELISPOT and ELISA methods is 83–97% and 70–89% respectively.

The IGRA testing enables differentiation of the lack of tuberculosis infection (negative test result) from the lack of reaction to antigens caused by anergy (unspecific result)⁽¹⁷⁾. They may be used in all situations in which tuberculin skin test is used and in the sputum-positive patient's contacts, immigrants and health care professionals. These tests may replace tuberculin skin test, particularly in BCG-vaccinated

antygen Tb 7,7 odpowiadają za zjadliwość prątka gruźlicy. Brak tych antygenów w genomie prątków szczepów BCG oraz u większości prątków środowiskowych, z wyjątkiem *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium microti* i *Mycobacterium szulgai*, warunkuje wysoką swoistość (62–100%) testów IGRA w diagnostyce zakażenia *Mycobacterium tuberculosis*⁽¹⁹⁾. W Europie zalecane są dwa rodzaje testów IGRA:

- testy, których zasada działania opiera się na ocenie metodą ELISA ilości wytwarzanego interferonu gamma w hodowlach komórek krwi pełnej po stymulacji antygenami prątka gruźlicy (test QuantiFERON-TB Gold australijskiej firmy Cellestis oraz QuantiFERON-GIT – Gold In-Tube); za dodatni wynik badania (świadectwo niedawnego zakażenia prątkami gruźlicy) przyjmuje się w teście QuantiFERON-TB Gold stężenie IFN- γ >0,7 j.m./ml⁽²¹⁾;
- testy, które polegają na policzeniu u osoby badanej komórek jednojądrzastych z krwi obwodowej produkujących IFN- γ po stymulacji antygenami prątka metodą ELISPOT (T-SPOT.TB brytyjskiej firmy Oxford Immunotec); za wynik dodatni w teście T-SPOT.TB przyjmuje się obecność co najmniej 6 plam⁽¹⁹⁾. Czulość testów metodą ELISPOT wynosi 83–97%, a metodą ELISA 70–89%.

Testy IGRA pozwalają na odróżnienie braku zakażenia prątkiem gruźlicy (wynik ujemny testu) od braku reakcji na antygeny spowodowanej anergią (wynik nieokreślony)⁽¹⁷⁾. Mogą być one stosowane we wszystkich sytuacjach, w których wykorzystuje się odczyn tuberkulinowy, a także u osób z kontaktu z chorym prątkującym, imigrantów oraz pracowników służby zdrowia. Testy te mogą zastępować odczyn tuberkulinowy, szczególnie u osób szczepionych BCG – nie muszą być tylko jego uzupełnieniem⁽¹⁹⁾. Wyjątkiem są dzieci do 5. roku życia, u których czulość testu jest mała. Zaletami testów IGRA w porównaniu z OT są: możliwość oceny ilościowej, większa obiektywność metody, możliwość jej kilkakrotnego powtórzenia bez wywołania efektu wzmocnienia oraz jednorazowa wizyta chorego⁽²¹⁾. W Polsce, ze względu na powszechność szczepień BCG, swoistość testów IGRA jest większa niż odczynu tuberkulinowego⁽²²⁾. Ograniczenia ich stosowania to większy koszt w porównaniu z TST oraz konieczność posiadania specjalistycznego sprzętu i przeszkolonego personelu.

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, natomiast ujemny obu testów nie wyklucza utajonego zakażenia ani aktywnej choroby. W przypadku odmiennych wyników próby tuberkulinowej i IGRA u osób bez zaburzeń odporności rozpoznanie utajonego zakażenia opiera się na wyniku IGRA. U dzieci powyżej 5. roku życia oraz osób dorosłych należy wykonać IGRA lub TST⁽²¹⁾. Według zaleceń NICE (United Kingdom's National Institute for Health and Clinical Excellence) z 2011 roku początkowe badanie przesiewowe wykonuje się testem tuberkulinowym, a w przypadku wyniku dodatniego przeprowadza się test IGRA (dla potwierdzenia dodatniego wyniku TST). Testy IGRA stosuje się także u osób szczepionych BCG⁽²³⁾. Dodatni wynik

persons – they do not have to be only its supplementation⁽¹⁹⁾. Children below the age of 5 are an exceptions. The sensitivity of the test is slight in this group. In comparison with TST, IGRA testing is superior due to the possibility of repeating the test without inducing the enhancement effect, and because only one visit is needed⁽²¹⁾. In Poland, due to the commonness of BCG vaccines, the specificity of IGRA tests is higher than tuberculin skin tests⁽²²⁾. The limitations of these tests are their higher cost compared to TST, necessity to possess specialist equipment and trained staff. In children below the age of 5, TST and IGRA tests are used in tuberculosis diagnosis. A positive result of one of them attests to tuberculosis infection, but a negative result of both tests does not rule out a latent infection or an active disease. If the results of TST and IGRA are different in persons with no immune disorders, the diagnosis of a latent infection is based on the IGRA result. In children above the age of 5 and in adult patients, either IGRA or TST should be performed⁽²¹⁾. According to the recommendations of NICE (United Kingdom's National Institute for Health and Clinical Excellence) of 2011, initial screening is performed with the use of tuberculin test and if the result is positive, IGRA tests are conducted (to confirm the positive TST). IGRA tests are also used in BCG-vaccinated persons⁽²³⁾. A positive IGRA or TST does not enable diagnosis of an active disease, but a negative result is relevant in ruling out tuberculosis in patients with no immune disorders. If tuberculin skin test is performed, followed by IGRA, the interval between the tests should not exceed 3 days, i.e. IGRA must be not performed later than on the day of the tuberculin skin test reading.

MANAGEMENT OF TUBERCULOSIS IN PATIENT'S CONTACTS

The most important method of combating tuberculosis is its early detection and effective treatment. According to the recommendations included in the Act on preventing and counteracting infections and contagious diseases in people of 5 December 2008 (Polish Journal of Laws, No 234, item 1570), people who had contact with a sputum-positive patient are subject to epidemiological surveillance, physical examination, diagnostic procedures and, if needed, preventive treatment. First of all, the status of the contact must be established, i.e. determining which contact circle they are in.

1. The first (internal) circle includes people from the close environment: sharing the same household, maintaining intimate relations with the patient, those who remained in longer or more frequent contact with the patient or spent time with them in an enclosed environment as well as persons after a frequent, intense exposure (e.g. during medical procedures). Screening contacts is significant if they remained in contact with a patient with positive sputum bacterioscopy for a total of 8 hours or, in the case of a negative bacterioscopy, for at least 40 hours.
2. The second (middle) circle includes occasional contacts: relatives, acquaintances, co-workers or plane passengers sitting next to the patient for more than 8 hours.

testu IGRA, jak również TST, nie pozwala na rozpoznanie choroby aktywnej, natomiast wynik ujemny ma duże znaczenie w wykluczeniu gruźlicy u osób bez zaburzeń odporności. Jeżeli wykonuje się próbę tuberkulinową, a następnie test IGRA, odstęp między testami nie powinien przekraczać 3 dni, tzn. test IGRA trzeba wykonać najpóźniej w dniu odczytu próby tuberkulinowej.

POSTĘPOWANIE U OSÓB Z KONTAKTU Z CHORYM NA GRUŻLICĘ

Najważniejszą metodą walki z gruźlicą jest jej wczesne wykrywanie i skuteczne leczenie. Według zaleceń zawartych w Ustawie o zapobieganiu i zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi z dnia 5 grudnia 2008 roku (Dz. U. nr 234, poz. 1570) osoby, które miały styczność z chorym w okresie prątkowania, podlegają nadzorowi epidemiologicznemu, badaniu przedmiotowemu, procedurom diagnostycznym, a w razie konieczności stosowaniu profilaktycznego leczenia. W pierwszej kolejności należy ustalić rangę osoby z kontaktu, czyli z którego kręgu kontaktów ona pochodzi.

1. Pierwszy krąg (wewnętrzny) stanowią osoby z bliskiego kontaktu: domownicy, osoby utrzymujące intymne kontakty z chorym, osoby, które miały dłuższy, częsty kontakt z chorym lub spędzały z nim czas w zamkniętej przestrzeni, oraz osoby po krótkiej, intensywnej ekspozycji (np. w trakcie procedur medycznych). Badanie osób z kontaktu jest zasadne, jeżeli miały kontakt z chorym z dodatnim wynikiem bakterioskopii płwociny przez łącznie co najmniej 8 godzin, a w przypadku ujemnych wyników bakterioskopii – przez co najmniej 40 godzin.
2. Drugi krąg (środkowy) stanowią osoby z kontaktów okolicznościowych: krewni, znajomi, współpracownicy, pasażerowie samolotów siedzący obok przez co najmniej 8 godzin.
3. Trzeci krąg (zewewnętrzny) stanowią osoby ze sporadycznego kontaktu z chorym: ze szkoły, miejsca pracy.

Kolejność badania osób z kontaktu jest następująca: osoby z priorytetem wysokim, czyli z pierwszego kręgu – o dużym ryzyku rozwoju gruźlicy (dzieci poniżej 5. roku życia, osoby w immunosupresji, osoby z objawami gruźlicy), a następnie pozostałe osoby z kręgu pierwszego i o najwyższym ryzyku zachorowania z kręgu drugiego. Następnie osoby o priorytecie średnim, czyli z drugiego kręgu i trzeciego o podwyższonym ryzyku, a na końcu o niskim priorytecie, czyli pozostałe osoby z kontaktu⁽¹⁷⁾. Najbardziej zagrożone są osoby z grupy o wysokim priorytecie, które powinny zostać zbadane w ciągu tygodnia od wykrycia przypadku wskaźnikowego. Wykonuje się u nich RTG klatki piersiowej, test IGRA i/lub próbę tuberkulinową. U osób, które chorowały na gruźlicę, zalecane jest tylko RTG klatki piersiowej. Próby tuberkulinowej nie wykonuje się u tych, którzy w przeszłości mieli dodatni odczyn tuberkulinowy albo dodatni test IGRA. Jeśli istnieją dowody na transmisję zakażenia w grupie o najwyższym ryzyku (tzn. przypadki gruźlicy, dodatniego testu IGRA lub dodatniego wyniku próby

3. The third (external) circle includes sporadic contacts: people from the same school or workplace.

The order of examining contacts is as follows: high-priority contacts, i.e. high-risk persons from the first circle (children below the age of 5, immunosuppressed persons and those with symptoms of tuberculosis) followed by the remaining first-circle contacts and contacts from the second circle with the highest risk of developing the disease. The next ones are moderate-priority contacts, i.e. those from the second circle and high-risk contacts from the third circle⁽¹⁷⁾. The highest risk concerns high-priority contacts that should be examined within a week of detecting the index case. They undergo chest X-ray as well as IGRA and/or TST tests. In patients with the history of tuberculosis, only chest X-ray is recommended. Tuberculin skin test is not performed in those in whom the result of TST or IGRA was positive in the past. If there is evidence for transmission of infection in the highest risk group (i.e. cases of tuberculosis, positive IGRA or tuberculin skin test), the remaining high-priority contacts (first circle) and high-risk persons from the moderate-priority group must be screened as soon as possible. If there is no evidence for transmission, examinations in these individuals are performed 8 weeks following their contact with the patient. If tuberculosis with positive smear is diagnosed in a pupil, their contacts are given a high or moderate priority. All pupils from this class and the remaining children that had contact with the patient should be screened (e.g. those belonging to the same special interest group or sport club). If a teacher is found sputum-positive, all his or her students and other teachers who work in the same environment must be screened as well.

PREVENTIVE TREATMENT OF LATENT MYCOBACTERIAL INFECTION

Treatment of latent tuberculosis infection considerably reduces the probability that an active disease will develop. It is necessary to establish diagnosis as soon as possible and to implement preventive therapy after active tuberculosis has been ruled out.

In the case of children born by mothers who were diagnosed with tuberculosis during pregnancy or shortly after delivery, 6-month preventive therapy should be implemented when congenital tuberculosis has been ruled out. Subsequently, BCG vaccine should be administered. If TST is negative, preventive treatment may be stopped after 3 months, and 2 weeks later, BCG vaccine should be administered. During preventive treatment, children can be breast-fed. In children between the age of 5–16, preventive treatment is started when TST or/and IGRA test is positive.

The examinations should be repeated 8 weeks following the contact with the index case. In the group of children below the 6th month of life, the second chest X-ray, TST and IGRA should be conducted and when active disease has been ruled out, preventive treatment is continued irrespective of the results of these examinations. In children aged between 6 months and 5 years, chemoprophylaxis may be implemented if the result

tuberkulinowej), to należy jak najszybciej zbadać pozostałe osoby o wysokim priorytecie (pierwszy krąg) oraz osoby o największym ryzyku zachorowania z grupy o średnim priorytecie. Jeżeli nie ma dowodów na transmisję, to badania u tych osób wykonuje się po 8 tygodniach od styczności z chorym. Jeśli stwierdza się przypadek gruźlicy z dodatnim rozmazem u ucznia, to osobom z kontaktu nadaje się priorytet wysoki lub umiarkowany. Należy wykonać badania u wszystkich uczniów z jego klasy oraz pozostałych dzieci z kontaktu (np. z tego samego koła zainteresowań, klubu sportowego). W przypadku nauczyciela z dodatnim rozmazem płwociny należy zbadać uczniów z prowadzonych przez niego klas oraz nauczycieli, z którymi przebywał w środowisku pracy.

LECZENIE PROFILAKTYCZNE ZAKAŻENIA PRĄTKIEM GRUŹLICY

Leczenie utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy w znacznym stopniu zmniejsza prawdopodobieństwo rozwinięcia aktywnej choroby. Konieczne jest jak najszybsze postawienie diagnozy oraz włączenie profilaktycznej terapii po wykluczeniu aktywnej gruźlicy.

W przypadku dzieci urodzonych z matek, u których stwierdzono gruźlicę w trakcie porodu lub w krótkim czasie po porodzie, po wykluczeniu postaci wrodzonej u noworodka prowadzi się leczenie profilaktyczne przez 6 miesięcy, a następnie podaje szczepionkę BCG. Jeśli OT będzie ujemny, profilaktykę można zakończyć po 3 miesiącach, a po 2 tygodniach od zakończenia leczenia należy podać szczepionkę BCG. W okresie prowadzenia profilaktyki dzieci mogą być karmione piersią. U dzieci między 5. a 16. rokiem życia terapię profilaktyczną rozpoczyna się, gdy uzyskany wynik OT i/lub IGRA jest dodatni.

Po 8 tygodniach od kontaktu z przypadkiem wskaźnikowym osoby z kontaktu powinny przejść ponowne badania. W grupie dzieci poniżej 6. miesiąca życia wykonuje się po raz drugi RTG klatki piersiowej, OT i IGRA, a po wykluczeniu aktywnej postaci choroby kontynuuje leczenie profilaktyczne niezależnie od wyniku tych testów. U dzieci od 6. miesiąca do 5. roku życia można wstrzymać chemioprofilaktykę, jeśli wynik ponownego testu tuberkulinowego jest ujemny. W przypadku dodatniego wykonuje się RTG klatki piersiowej i po wykluczeniu aktywnej formy choroby kontynuuje terapię. W grupie dzieci od 6. do 15. roku życia po 8 tygodniach od kontaktu z przypadkiem wskaźnikowym wykonuje się IGRA oraz OT, jeśli pierwszy wynik był ujemny; jeżeli dojdzie do konwersji odczynu z ujemnego na dodatni lub wynik IGRA będzie dodatni – włącza się chemioprofilaktykę. O konwersji odczynu tuberkulinowego mówimy wtedy, gdy dochodzi do zwiększenia jego średnicy z wartości ujemnej do dodatniej, pod warunkiem że przyrost jest większy lub równy 5 mm^(17,21). Szczególnie zagrożone zachorowaniem są dzieci poniżej 6. miesiąca życia, osoby zakażone HIV, chorzy z zaburzeniami odporności, w immunosupresji oraz osoby, które mają podjąć leczenie antagonistami

of the tuberculin test is negative. If it is positive, chest X-ray is conducted and when active disease has been ruled out, therapy is continued. Eight weeks after contact with the index case, children aged 6–15 undergo IGRA and TST tests, if the first result was negative. If a conversion from negative to positive is observed or if IGRA is positive, chemoprophylaxis is implemented. Tuberculin skin test conversion is a situation when the diameter of the induration increases from the negative to positive value provided that the increase is greater than or equal to 5 mm^(17,21). Particular risk concerns: children below the age of 6 months, HIV-positive individuals, immunocompromised or immunosuppressed patients and those awaiting treatment with TNF- α antagonists or qualified to transplantation of bone marrow or other organs. In this group, preventive treatment is implemented irrespective of TST and IGRA tests if the patient had contact with a sputum-positive person, did not receive any treatment or was not treated adequately. Chemoprophylaxis is also introduced when individuals from the high-risk group have or had positive TST/IGRA results or when post-tuberculosis lesions are observed in chest radiograms (fibrous lesions, calcifications in the lymph nodes and pulmonary tissue or thickening of the pleura)⁽²⁴⁾. 5 mg/kg to 300 mg daily for 6–9 months of isoniazid (INH) is used in preventive therapy (which reduces the risk of tuberculosis by 60%)⁽²⁵⁾. Alternative regimens are: isoniazid used in combination with rifampicin (RMP) for 3 months or pyrazinamide (PZA) with isoniazid for 2 months. Although they reduce the duration of the therapy, which is an undoubted advantage, they are not used in chemoprophylaxis since they more frequently cause adverse reactions, including severe hepatic damage. TNF antagonists may be administered after one month of chemoprophylaxis if it is well-tolerated and if the patient uses it without breaks. However, treatment with TNF antagonists is best started following chemopreventive therapy⁽²⁴⁾.

There are no principles regulating chemoprophylaxis in children contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. Since mycobacteria in MDR-TB are resistant to INH and RMP, these agents are not useful in preventive treatment. A two-year observation period is recommended and if the disease develops, the implemented therapy must be based on the drug-resistant profile of the strain cultured from the person who was the source of infection⁽¹¹⁾.

TREATMENT OF TUBERCULOSIS

The treatment of tuberculosis in children is not very different from treating adults. It consists of two phases:

- the first, intensive phase lasts 2 months – its aim is to eliminate the majority of mycobacteria and prevent the development of drug-resistance;
- the second, continuation phase – its duration depends on the type of tuberculosis and ranges from 4 to 10 months; its aim is to eradicate the dormant mycobacteria.

In the first phase of treatment, drugs must be administered every day. In the second phase, they may be used three times a week provided that they are taken in the presence

TNF- α , lub zakwalifikowane do przeszczepów szpiku albo innych narządów. W tej grupie profilaktykę wprowadza się bez względu na wynik OT i IGRA, jeśli wystąpił kontakt z prątkującym chorym lub pacjent nie był leczony bądź leczenie nie było odpowiednie. Chemiczoprophylaktykę włącza się również wtedy, gdy osoby z grupy ryzyka mają lub miały dodatni OT/IGRA albo kiedy stwierdza się zmiany pogruźlicze w radiogramie klatki piersiowej (zmiany włókniste, zwapnienia w węzłach chłonnych i tkance płucnej, zgrubienia opłucnej)⁽²⁴⁾. W leczeniu profilaktycznym stosuje się izoniazyd (INH) w dawce 5 mg/kg mc. do 300 mg na dobę przez 6–9 miesięcy (zmniejszenie ryzyka zachorowania na gruźlicę o 60%)⁽²⁵⁾. Alternatywnymi schematami terapii są: izoniazyd stosowany w połączeniu z ryfampicyną przez 3 miesiące lub pyrazynamid (PZA) z izoniazydem przez 2 miesiące. Mimo że skracają czas terapii, co jest niewątpliwą zaletą, nie stosuje się ich w chemioprophylaktyce, gdyż częściej powodują działania niepożądane, w tym ciężkie uszkodzenie wątroby. Antagonistę TNF można podać już po miesiącu chemioprophylaktyki, jeśli jest dobrze tolerowana, a chory przyjmuje ją bez przerw. Najlepiej jednak rozpocząć leczenie antagonistą TNF po zakończeniu chemioprophylaktyki⁽²⁴⁾.

Nie opracowano zasad chemioprophylaktyki u dzieci z kontaktu z osobą z gruźlicą wielolekooporną. Jako że w MDR-TB występuje oporność prątków na INH i RMP, nie są one przydatne w leczeniu profilaktycznym. Zaleca się dwuletnią obserwację, a w przypadku rozwinięcia się choroby – włączenie terapii zgodnej z lekowrażliwością szczepu wyhodowanego od osoby będącej źródłem zakażenia⁽¹¹⁾.

LECZENIE GRUŻLICY

Leczenie gruźlicy u dzieci nie odbiega zasadniczo od leczenia gruźlicy u dorosłych. Składa się z dwóch faz:

- pierwszej – intensywnej, trwającej 2 miesiące, mającej na celu wyeliminowanie większości prątków oraz zapobieganie rozwojowi oporności na leki;
- drugiej – kontynuacji, trwającej w zależności od postaci gruźlicy od 4 do 10 miesięcy, której celem jest eradykacja prątków uśpionych.

W pierwszej fazie leczenia leki muszą być podawane codziennie, natomiast w fazie drugiej mogą być stosowane trzy razy w tygodniu, pod warunkiem że zostaną przyjęte w obecności osoby nadzorującej leczenie (strategia DOT: *directly observed therapy* – leczenie bezpośrednio nadzorowane). Leki przeciwprątkowe, tzw. pierwszej linii, podaje się w dawkach dostosowanych do masy ciała⁽²⁶⁾ (tab. 3).

U dzieci nie stosuje się streptomycyny, ze względu na konieczność podania w iniekcjach oraz objawy uboczne. Jej podanie rozważane jest tylko w przypadku gruźlicy wielolekoopornej^(21,27). W rozległej gruźlicy płuc, zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych oraz gruźlicy układu kostno-stawowego w fazie intensywnej wykorzystuje się cztery leki: izoniazyd (INH), ryfampicynę (RMP), pyrazynamid (PZA) oraz etambutol (EMB), natomiast w fazie kontynuacji: INH i RMP. W rozległej gruźlicy płuc faza kontynuacji

of a supervising person (directly observed therapy, DOT). Antimycobacterial drugs, so-called first-line drugs, are administered in doses that depend on the body weight⁽²⁶⁾ (tab. 3). Streptomycin is not used in children due to the necessity to administer it in injections and due to its adverse effects. Its usage is considered only in multidrug-resistant tuberculosis^(21,27). In extensive pulmonary tuberculosis, meningitis and osteoarticular system tuberculosis, four drugs are used in the intensive phase: isoniazid (INH), rifampicin (RMP), pyrazinamide (PZA) and ethambutol (EMB). In the continuation phase, INH and RMP are used. In extensive pulmonary tuberculosis, the continuation phase lasts 4 months. In tuberculous meningitis and osteoarticular tuberculosis, it is longer – up to 10 months⁽²⁷⁾. In the case of pulmonary tuberculosis that is not very extensive or in peripheral lymph node tuberculosis in countries where HIV is not widespread and immunity to isoniazid is rare (Poland), triple drug regimens may be used. In the intensive phase, INH, RMP and PZA are administered for 2 months, and RMP and PZA are used for 4 months in the continuation phase. Children should be hospitalised for the first 2 months of treatment⁽¹¹⁾.

MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

Difficulties in treating tuberculosis arise when mycobacteria develop resistance to the medicines used. Resistance in a patient who has not been previously treated with antimycobacterial drugs is called primary resistance⁽²⁸⁾. In such a case, the patient has been infected with bacteria already resistant to drugs. However, resistance that develops during treatment due to errors in the therapy (made by both physician and patient), is called acquired resistance. The strains that are resistant to the main antimycobacterial drugs (isoniazid and rifampicin) are called multidrug-resistant strains. There are also strains with extensive resistance to the first-line drugs (at least rifampicin and isoniazid) and any of the fluoroquinolones as well as at least one of the second-line drugs administered in injections (capreomycin, kanamycin or amikacin). A disease caused by MDR/XDR is characterised by worse results of the

Nazwa leku <i>Name of drug</i>	Średnia dawka <i>Mean dose</i>	Zakres dawek <i>Dose range</i>	Maksymalna dawka dobową <i>Maximum dose</i>
Ryfampicyna (RMP) <i>Rifampicin (RMP)</i>	15 mg/kg	10–20 mg/kg	600 mg/d
Isoniazid (INH) <i>Isoniazid (INH)</i>	10 mg/kg	10–15 mg/kg	300 mg/kg
Pyrazynamid (PZA) <i>Pyrazinamide (PZA)</i>	35 mg/kg	30–40 mg/kg	
Etambutol (EMB) <i>Ethambutol (EMB)</i>	20 mg/kg	15–25 mg/kg	

Tab. 3. Dawkowanie leków przeciwprątkowych pierwszej linii u dzieci⁽²⁷⁾

Tab. 3. Dosage of first-line antimycobacterial medicines in children⁽²⁷⁾

trwa 4 miesiące, a w gruźlicy opon mózgowo-rdzeniowych oraz kostno-stawowej wydłużona jest do 10 miesięcy⁽²⁷⁾. W przypadku gruźlicy płuc o małej rozległości lub gruźlicy obwodowych węzłów chłonnych w krajach o małym rozpowszechnieniu zakażenia HIV i rzadkim występowaniu oporności na izoniazyd (Polska) można stosować schemat leczenia trójlekowego. W fazie intensywnej przez 2 miesiące podaje się INH, RMP i PZA, a w fazie kontynuacji przez 4 miesiące RMP i PZA. Przez pierwsze 2 miesiące terapii dziecko powinno być hospitalizowane⁽¹¹⁾.

GRUŹLICA WIELOLEKOOPORNA

Trudności w leczeniu gruźlicy pojawiają się, gdy dochodzi do rozwoju oporności prątków na stosowane leki. Oporność u pacjenta nieleczonego wcześniej lekami przeciwprątkowymi to tzw. oporność pierwotna⁽²⁸⁾. W tym przypadku chory został zakażony prątkami już opornymi na leki. Jeśli natomiast dochodzi do rozwoju lekooporności w trakcie leczenia na skutek błędów w terapii (zarówno ze strony lekarza, jak i pacjenta), mówi się o lekooporności nabytej. Szczepy odporne na główne leki przeciwprątkowe – izoniazyd i ryfam-picynę – zwane są wielolekoopornymi. Występują również szczepki prątków o rozszerzonej oporności, które wykazują oporność na leki I linii (co najmniej ryfam-picynę i izoniazyd) oraz którykolwiek fluorochinolon i przynajmniej jeden z leków w iniekcjach z II linii leczenia (kapreomycynę, kanamycynę lub amikacynę). Choroba wywołana przez MDR/XDR cechuje się gorszymi wynikami terapii, częściej występującymi objawami ubocznymi po lekach, wysoką śmiertelnością i około 100 razy wyższymi kosztami leczenia⁽⁹⁾. Według WHO szacowana ogólna liczba przypadków MDR-TB i XDR-TB na świecie wśród nowo zdiagnozowanych przypadków gruźlicy płuc w 2012 roku wynosiła 450 tys. Zgłoszonych zostało tylko 28% tych zachorowań, z czego większość w krajach europejskich (44%) i Azji Centralnej⁽²⁹⁾.

Czynniki ryzyka wystąpienia MDR-TB:

- wcześniejsze leczenie gruźlicy przez ponad miesiąc;
- bliski kontakt z osobą z gruźlicą wielolekooporną;
- zakażenie HIV;
- opóźnione leczenie (ponad 60 dni od pojawienia się objawów);
- młody wiek;
- płeć żeńska.

Zasady prowadzenia chorego z gruźlicą wielolekooporną:

- leczenie zgodnie ze wzorem lekowrażliwości przypadku wskaźnikowego, jeśli wyizolowanie od dziecka prątków jest niemożliwe;
- niedodawanie pojedynczego leku u chorych, u których dotychczasowe leczenie nie jest wystarczające;
- podawanie leków codziennie i nadzorowanie terapii;
- monitorowanie objawów ubocznych po zastosowanych lekach;
- dostosowanie dawki leków do masy ciała⁽¹¹⁾;
- prowadzenie terapii w fazie intensywnej przez co najmniej 8 miesięcy i całkowitego leczenia do 24 miesięcy od uzyskania ujemnych wyników hodowli; obserwacja chorego

therapy, more frequent adverse effects, high mortality and approximately 100 times greater costs of treatment⁽⁹⁾. According to the WHO, an estimated general number of MDR-TB and XDR-TB cases among newly diagnosed cases of tuberculosis in the world in 2012 amounted to 450 thousand. Only 28% of these instances were reported, the majority of which in European countries (44%) and Central Asia⁽²⁹⁾.

Risk factors of MDR-TB:

- previous anti-tuberculosis treatment for over one month;
- close contact with a patient with multidrug-resistant tuberculosis;
- HIV infection;
- delayed treatment (over 60 days following the appearance of symptoms);
- young age;
- females.

Principles of management in multidrug-resistant tuberculosis:

- treatment should be based on the drug-resistance pattern of the index case if isolating mycobacteria from children is not possible;
- not adding a single drug in patients in whom current treatment is not sufficient;
- administering drugs every day and supervising the therapy;
- monitoring adverse reactions to drugs;
- adjusting doses to the body weight⁽¹¹⁾;
- conducting therapy in the intensive phase for at least 8 months and total therapy for up to 24 months from obtaining negative culture results; the patient should be observed for 24 months following the end of the therapy⁽³⁰⁾.

There are no standards concerning treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children. The therapy is conducted according to the standards prepared for adults. If multidrug resistance is suspected (when patients were exposed to resistant mycobacteria or when interview indicates improper treatment), a set of medicines should include at least: first-line medicine – pyrazinamide and 4–6 second-line drugs, including ethionamide (or prothionamide), cycloserine (or alternatively PAS), one parenteral medicine and new-generation fluoroquinolone⁽³¹⁾ (tab. 4).

BCG VACCINE

BCG (Bacillus Calmette–Guérin) vaccine was made in 1921 from a strain of the attenuated live and capable of multiplying bovine tuberculosis bacillus (*Mycobacterium bovis*). As of today, it is the only specific method that prevents the development of severe forms of tuberculosis (tuberculous meningitis and disseminated tuberculosis), mainly in children⁽³²⁾. The meta-analysis of studies conducted among European children published in 2012 revealed that BCG vaccination is associated with a negative IGRA test in a significant way. A similar dependency was also observed in children with household contact of tuberculosis. It was demonstrated that this vaccine reduces not only the risk of developing severe forms of the disease, but also the risk of infection with *Mycobacteria tuberculosis* (by 50%)⁽³³⁾.

powinna być prowadzona przez 24 miesiące po zakończeniu leczenia⁽³⁰⁾.

Nie opracowano standardów leczenia gruźlicy wielolekoopornej u dzieci. Terapię prowadzi się według standardów opracowanych dla dorosłych. W przypadku podejrzenia wielolekooporności (gdy pacjenci ekspozowani byli na prątki odporne lub dane z wywiadu wskazują na niewłaściwe leczenie) zestaw leków powinien zawierać co najmniej: lek I linii – pyrazynamid oraz 4–6 leków II linii, w tym: etionamid (lub protionamid), cykloserynę (lub alternatywnie PAS), jeden lek podawany pozajelitowo oraz fluorochinolon nowej generacji⁽³¹⁾ (tab. 4).

SZCZEPIENIA BCG

Szczepionka BCG (*Bacillus Calmette–Guérin*) powstała w 1921 roku z pasażu atenuowanych, ale żywych i zdolnych

In Poland, it has been used since the 1950s. Vaccination is mandatory and is currently administered only to neonates. In 2012, 93.8% of Polish neonates were vaccinated⁽³⁾. Since 2006, revaccination has not been used since its effectiveness has not been confirmed. The vaccine is administered intradermally 5 cm below the shoulder at the attachment site of the deltoid muscle. Following its administration, a white blister with the diameter of 6–8 mm appears and should disappear after several minutes. After 3 weeks, a reddening may appear, and after 6–10 weeks, a lump and a sore with the diameter of up to 10 mm may develop. After approximately 3 months, the wound heals and a 6–8 mm scar develops. BCG vaccines are not administered to preterms with the body weight below 2000 g, children in acute phase of the infection or those suffering from tuberculosis. It is also contraindicated in patients with cancer as well as primary and acquired immunodeficiency. Due to a high risk of

Nazwa leku <i>Name of drug</i>	Sposób podania <i>Route of administration</i>	Dawka <i>Dosage</i>
Leki podawane pozajelitowo – grupa II wg WHO <i>Parenteral medicines – group II according to WHO</i>		
Amikacyna <i>Amikacin</i>	<i>i.m.; i.v.</i>	15–30 mg/kg
Kapreomycyna <i>Capreomycin</i>	<i>i.m.; i.v.</i>	15–30 mg/kg
Kanamycyna <i>Kanamycin</i>	<i>i.m.; i.v.</i>	15–30 mg/kg
Fluorochinolony – grupa III wg WHO <i>Fluoroquinolones – group III according to WHO</i>		
Ofloksacyna <i>Ofloxacin</i>	<i>p.o.</i>	15–20 mg/kg
Lewofloksacyna <i>Levofloxacin</i>	<i>p.o.</i>	7,5–10 mg/kg
Moksyfloksacyna <i>Moxifloxacin</i>	<i>p.o.</i>	7,5–10 mg/kg
Leki bakteriostatyczne podawane doustnie – grupa IV wg WHO <i>Oral bacteriostatic agents – group IV according to WHO</i>		
Etionamid <i>Ethionamide</i>	<i>p.o.</i>	15–20 mg/kg
Protionamid <i>Prothionamide</i>	<i>p.o.</i>	15–20 mg/kg
Cykloseryna <i>Cycloserine</i>	<i>p.o.</i>	10–20 mg/kg
Kwas paraaminosalicylowy <i>Para-aminosalicylic acid</i>	<i>p.o.</i>	150 mg/kg
Leki o niejasnym mechanizmie działania przeciwprątkowego – grupa V wg WHO <i>Medicines with unclear mycobacterial mechanism of action – group V according to WHO</i>		
Klofazymina <i>Clofazimine</i>	<i>p.o.</i>	1 mg/kg
Linezolid <i>Linezolid</i>	<i>p.o.; i.v.</i>	10–20 mg/kg
Klarytromycyna <i>Clarithromycin</i>	<i>p.o.</i>	7,5 mg/kg, co 12 h 7.5 mg/kg, every 12 h
Amoksycylina z kwasem klawulanowym <i>Amoxicillin with clavulanic acid</i>	<i>p.o.</i>	40 mg/kg, co 12 h 40 mg/kg, every 12 h
Imipenem <i>Imipenem</i>	<i>i.v.</i>	25 mg/kg

Tab. 4. Leki II linii stosowane w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej u dzieci – dawkowanie w przeliczeniu na masę ciała
Tab. 4. Second-line medicines used in multidrug-resistant tuberculosis – dosage per body weight

do mnożenia się mutantów prątka bydłęcego (*Mycobacterium bovis*). Jest ona jak dotąd jedyną swoistą metodą zapobiegania rozwojowi ciężkich postaci gruźlicy (gruźlicy opon mózgowo-rdzeniowych oraz gruźlicy rozsianej), głównie u dzieci⁽³²⁾. Opublikowana w 2012 roku metaanaliza badań przeprowadzonych w populacji dzieci europejskich wykazała, że szczepienie BCG wiązało się istotnie z ujemnym wynikiem testu IGRA. Podobna zależność występowała również u dzieci z domowego kontaktu z gruźlicą. Wykazano więc, że szczepionka ta zmniejsza nie tylko ryzyko rozwoju ciężkich postaci choroby, ale również – o 50% – ryzyko zakażenia prątkiem gruźlicy⁽³³⁾. W Polsce stosuje się ją od lat 50. XX wieku. Szczepienie jest obowiązkowe i obecnie podlega ją mu tylko noworodki. W 2012 roku zostało zaszczepionych 93,8% polskich noworodków⁽³⁾. Od 2006 roku nie prowadzi się doszczepiania, gdyż skuteczność tego postępowania nie została potwierdzona. Szczepionkę podaje się śródskórnym w ramię, 5 cm poniżej barku, w miejscu przyczepu mięśnia naramiennego. Po jej podaniu pojawia się biały pęcherzyk o średnicy 6–8 mm, który powinien zniknąć po kilku minutach. W miejscu szczepienia po 3 tygodniach występuje zaczerwienienie, a następnie, po 6–10 tygodniach, grudka i owrzodzenie o średnicy do 10 mm. Po około 3 miesiącach dochodzi do zagojenia zmiany i powstania 6–8-milimetrowej blizny. Szczepienia BCG nie wykonuje się u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 2000 g, dzieci będących w ostrej fazie zakażenia bądź chorych na gruźlicę. Przeciwwskazane jest również u osób z nowotworami oraz pierwotnymi lub wtórnymi niedoborami odporności. U dzieci zakażonych HIV w krajach o niskiej zapadalności na gruźlicę WHO nie zaleca szczepienia ze względu na duże ryzyko rozwoju rozsianej postaci gruźlicy. U dzieci matek podejrzanych o zakażenie HIV należy przed zaszczepieniem wykluczyć infekcję tym wirusem. Objawy niepożądane po szczepieniu BCG występują rzadko, nie są niebezpieczne dla życia osób szczepionych oraz mają tendencję do samowygojenia⁽³²⁾. Niepożądane odczyny poszczepienne dzielą się na: miejscowe, węzłowe odległe i uogólnione⁽²¹⁾. Do zmian miejscowych należą owrzodzenie lub zmiana o charakterze ropnym w miejscu szczepienia, którego średnica przekracza 10 mm. Zmiany takie nie wymagają leczenia, a jedynie obserwacji i zapobiegania nadkażeniu. W przypadku zbyt głębokiego podania szczepionki powstaje ropień podskórny, który może przebiegać z powstaniem przetoki, jednak zwykle nie wymaga interwencji lekarskiej, gdyż sam ulega wygojeniu. Jeżeli doszło do zaszczepienia dziecka chorego na gruźlicę lub zakażonego prątkiem, rozwija się przyspieszony odczyn poszczepienny, zwany fenomenem Kocha. Zmiany pojawiają się po 24–48 godzinach (do 6 dni)⁽²¹⁾. Należy wówczas wdrożyć leczenie lub chemioprophylaktykę. Odczyny poszczepienne mogą również dotyczyć węzłów chłonnych i prowadzić do tworzenia się niebolesnych pakietów węzłowych, czasem z rozmiękaniem oraz przetokami. W takim przypadku trzeba pobrać materiał do badania mikrobiologicznego w kierunku obecności bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych oraz prątków gruźlicy^(21,32). Odczyny

developing disseminated tuberculosis, the WHO does not recommend vaccination in HIV-positive children in countries with low incidence of tuberculosis. In children whose mothers may be HIV-positive, the infection with this virus must be ruled out prior to vaccination. Adverse reactions following BCG vaccination are rare, not life-threatening and tend to subside spontaneously⁽³²⁾. Undesirable post-vaccine reactions may be divided into local, nodal, distant and systemic⁽²¹⁾. Local changes include a sore or abscess-like lesion at the site of injection, the diameter of which exceeds 10 mm. Such changes do not require treatment, but merely observation and preventing superinfection. If the vaccine is administered too deep, a subcutaneous abscess may form. Sometimes a fistula may develop, but it does not usually require medical intervention since it resolves spontaneously. If a child with tuberculosis or infected with mycobacteria is vaccinated, an accelerated post-vaccine reaction develops, called Koch's phenomenon. Reactions usually develop after 24–48 hours (up to 6 days)⁽²¹⁾. In such a situation, treatment or chemoprophylaxis must be implemented. Post-vaccine reactions may also occur in the lymph nodes and lead to the formation of painless nodal packages, sometimes with their softening or fistulae. In such a situation, samples for microbiological examinations must be collected to detect Gram-positive and Gram-negative *Mycobacteria tuberculosis*^(21,32). Skin reactions may also include keloid, erythema nodosum, phlyctenular conjunctivitis and allergic reactions⁽³²⁾. A rare complication might be systemic dissemination of mycobacteria that causes osteomyelitis, osteitis or miliary tuberculosis. This complication usually develops in immunocompromised patients. In such a situation, antimycobacterial treatment should be implemented, taking into account the natural resistance of *Mycobacterium bovis* to pyrazinamide.

CONCLUSION

Tuberculosis develops in children as a result of the contact with an infected adult and therefore is it a marker of transmission of tuberculosis in the population. Tuberculosis in children also reflects the effectiveness of control among adults. Its course may differ considerably depending on the age group. The disease is frequently latent (asymptomatic) and if left untreated, it remains a reservoir of infection in the future. In the diagnostic process, its existence must be taken into account. It is also vital to thoroughly search for the source of infection and implement preventive and therapeutic actions as fast as possible.

Conflict of interest

Authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

skórne mogą przyjmować także formę keloidu, rumienia guzowatego, pryszczycowego zapalenia spojówek oraz odczynów alergicznych⁽³²⁾. Rzadko występującym powikłaniem jest uogólniony rozsiew prątków, powodujący zmiany o charakterze *osteomyelitis*, *osteitis* lub prosówki BCG. Do rozwoju tego powikłania dochodzi zwykle u osób z upośledzeniem układu odpornościowego. W takiej sytuacji należy włączyć leczenie przeciwpłatkowe, uwzględniając naturalną oporność szczepu *Mycobacterium bovis* na pyrazynamid.

PODSUMOWANIE

Do rozwoju gruźlicy u dzieci dochodzi na skutek kontaktu z chorą osobą dorosłą, dlatego stanowi ona marker transmisji gruźlicy w populacji. Gruźlica u dzieci odzwierciedla również stopień skuteczności kontroli choroby wśród dorosłych. Jej przebieg może znacznie się różnić w zależności od grupy wiekowej. Często występuje w postaci latentnej (bezobjawowej), która gdy jest nieleczone, pozostaje rezerwuarem zakażenia w przyszłości. Ważne, aby w procesie diagnostycznym brać pod uwagę jej istnienie, wnikliwie poszukiwać źródła zakażenia oraz odpowiednio szybko podejmować działania zapobiegawcze i lecznicze.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo/References

- Lönnroth K, Raviglione M: Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29: 481–491.
- Grzelewska-Rzymowska I, Mańkowska-Baczyńska K, Górski P: Gruźlica – od diagnostyki do leczenia według standardów dla krajów Unii Europejskiej. *Pediatr Med Rodz* 2013; 9: 224–231.
- Korzeniewska-Koseła M (ed.): Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2012. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa 2013.
- Corrigan DL, Paton JY: Tuberculosis in children. *Breath* 2007; 3: 353–363.
- Raviglione MC, Narain JP, Kochi A: HIV-associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis, and treatment. *Bull World Health Organ* 1992; 70: 515–526.
- Mack U, Migliori GB, Sester M *et al.*: TBNET: LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009; 33: 956–973.
- Schwartzman K: Latent tuberculosis infection: old problem, new priorities. *CMAJ* 2002; 166: 759–761.
- Andrews JR, Noubary F, Walensky RP *et al.*: Risk of progression to active tuberculosis following reinfection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 784–791.
- Augustynowicz-Kopec E, Zwolska Z: Epidemiologia gruźlicy u dzieci i niektóre problemy diagnostyki mikrobiologicznej. *Postępy Nauk Med* 2008; 9: 569–577.
- Ziółkowski J, Krawiec M, Kulus M *et al.*: Trudności diagnozowania gruźlicy dziecięcej. *Postępy Nauk Med* 2008; 9: 578–581.
- WHO: Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. World Health Organization, Geneva 2006.
- Ziółkowski J: Zmiana obrazu gruźlicy pierwotnej u dzieci (rozprawa habilitacyjna). Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego I Katedry Pediatrii Akademii Medycznej, Warszawa 2006.
- Michałowska-Mitczuk D, Kuś J: Epidemiologia, rozpoznawanie i leczenie gruźlicy. *Postępy Nauk Med* 2001; 1: 3–7.
- Krawczyk M, Kwiatkowska S: Gruźlica płuc – choroba wciąż aktualna. *Pediatr Med Rodz* 2007; 3: 84–90.
- Zwolska Z, Augustynowicz-Kopec E: Diagnostyka mikrobiologiczna gruźlicy i mykobakterioz. In: Szczeklik A (ed.): *Interna Szczeklika*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 609–612.
- Augustynowicz-Kopec E, Zwolska Z: Postępy w diagnostyce i epidemiologii molekularnej *Mycobacterium tuberculosis*. *Post Mikrobiol* 2010; 49: 151–156.
- Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I *et al.*: Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010; 36: 925–949.
- WHO: Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test. World Health Organization, Geneva 2011.
- Kruczak K, Niżankowska-Mogilnicka E: Nowe możliwości diagnostyki utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy. *Pneumonol Alergol Pol* 2008; 76: 446–450.
- Menzies D: Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 15–21.
- Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ *et al.*: WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J* 2011; 38: 516–528.
- Kuś J, Demkow U, Lewandowska K *et al.*: 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.
- National Institute for Health and Clinical Excellence: Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for Its Prevention and Control. National Institute for Health and Clinical Excellence, London 2011.
- Korzeniewska-Koseła M: Zapobieganie gruźlicy u chorych leczonych antagonistami czynnika martwicy nowotworów. *Reumatol* 2010; 48: 4–13.
- Leung CC, Rieder HL, Lange C *et al.*: Treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*: update 2010. *Eur Respir J* 2011; 37: 690–711.
- Yew WW, Lange C, Leung CC: Treatment of tuberculosis: update 2010. *Eur Respir J* 2011; 37: 441–462.
- WHO: Rapid advice. Treatment of tuberculosis in children. World Health Organization, Geneva 2010.
- Kruczak K, Niżankowska-Mogilnicka E: Gruźlica wielolekooporna – współczesne problemy. *Pneumonol Alergol Pol* 2009; 77: 276–283.
- WHO: Global tuberculosis – report 2013. World Health Organization, Geneva 2013.
- Kwon YS, Kim YH, Suh GY *et al.*: Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 496–502.
- Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I *et al.*: European Union standards for tuberculosis care. *Eur Respir J* 2012; 39: 807–819.
- Szczuka I: Bezpieczeństwo szczepień BCG – niepożądane odczyny poszczepienne. Część I. Postacie powikłań. System nadzoru. *Przegl Epidemiol* 2002; 56: 1–13.
- Basu Roy R, Sotgiu G, Altet-Gómez N *et al.*: Identifying predictors of interferon- γ release assay results in pediatric latent tuberculosis: a protective role of bacillus Calmette-Guérin? A pTB-NET collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 378–384.