

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU



„Czynniki ryzyka i przebieg kliniczny zakażeń prątkami niegruźliczymi w grupie chorych hospitalizowanych w Pomorskim Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy w Gdańsku w latach 2006 – 2016”

"Risk factors and clinical course of nontuberculosis mycobacteria infections in the group of patients hospitalized in the Pomeranian Center for Infectious Diseases and Tuberculosis in Gdansk in the years 2006 - 2016"

ROZPRAWA DOKTORSKA

mgr Bartosz Rybak

Praca wykonana w
Zakładzie Medycyny Tropikalnej i Epidemiologii
Katedra Medycyny Tropikalnej i Parazytologii
Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej

PROMOTOR PRACY:

dr hab. med. Katarzyna Sikorska

GDAŃSK 2020

Serdecznie dziękuję mojej promotor dr hab. med. Katarzynie Sikorskiej za poświęcony czas, wsparcie merytoryczne, pomoc i nadzór nad tworzeniem pracy. Chciałbym również podziękować wszystkim moim dotychczasowym Nauczycielom mikrobiologii, których dane mi było spotkać na mojej dotychczasowej drodze zawodowej. Za wsparcie w realizacji nowych pomysłów i interdyscyplinarne zgłębianie zawłości mikrobiologii medycznej. Chciałbym podziękować również wszystkim Pracownikom Pomorskiego Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy za okazaną pomoc. Szczególne podziękowania kieruję do mojej Najdroższej Małżonki za wyrozumiałość i codzienne wsparcie.

Bartosz Rybak

SPIS TREŚCI

1.	Wprowadzenie	7
1.1.	Zarys historyczny diagnostyki i leczenia gruźlicy i mykobakterioz.	7
1.2.	Nazewnictwo i taksonomia rodzaju <i>Mycobacterium</i>	9
1.3.	Mikrobiologia komórki prątka	11
1.4.	Mechanizmy działania leków przeciwprątkowych. Lekooporności <i>M. tuberculosis</i> i prątków niegruźliczych MOTT	12
1.5.	Epidemiologia mykobakteriozy na tle gruźlicy w Polsce i na świecie oraz występowanie prątków w środowisku.....	13
1.5.1.	Epidemiologia mykobakteriozy w Polsce i na świecie	14
1.5.2.	Epidemiologia gruźlicy w Polsce i na świecie	16
1.5.3.	Występowanie prątków niegruźliczych i gruźliczych.....	18
1.6.	Zakażenie i zachorowania na mykobakteriozę i gruźlicę.....	21
1.7.	Czynniki ryzyka zachorowania na gruźlicę i mykobakteriozę.....	25
1.8.	Diagnostyka zakażeń prątkami.....	33
1.9.	Rozpoznanie mykobakteriozy	34
1.10.	Diagnostyka radiologiczna gruźlicy i mykobakteriozy	35
1.11.	Diagnostyka laboratoryjna i mikrobiologiczna	36
1.12.	Leczenie gruźlicy i mykobakteriozy	38
2.	Cele pracy.....	41
3.	Materiały i metody	42
3.1.	Materiały – grupa badana i kontrolna.....	42
3.2.	Metody	42
3.2.1.	Normy badań laboratoryjnych.....	45
3.2.2.	Metody statystyczne wykorzystane w części statystyki opisowej grupy badanej i kontrolnej	45
3.2.3.	Metody analizy statystycznej i metodyka wykorzystana przy tworzeniu modeli predykcyjnych klasyfikacji pacjentów z podejrzeniem gruźlicy i mykobakteriozą ..	46
3.2.4.	Tworzenie modeli predykcyjnych	47
3.2.5.	Graficzne przedstawienie dla modeli predykcyjnych regresji logistycznej .	48
4.	Wyniki	49
4.1.	Charakterystyka pacjentów	49
4.2.	Lokalizacja zmian chorobowych płucna i/lub pozapłucna.....	56
4.3.	Rozpoznanie podstawowe	57
4.4.	Choroby współwystępujące.....	59
4.5.	Choroby układu oddechowego	61
4.6.	Choroby układu krążenia	62
4.7.	Zakażenia wirusem HIV i wirusami zapalenia wątroby	62
4.8.	Objawy kliniczne podczas przyjęcia do szpitala	63
4.9.	Czynniki ryzyka zakażenia prątkami	65
4.10.	Diagnostyka laboratoryjna	69
4.11.	Diagnostyka Obrazowa	77
4.12.	Bronchofiberoskopia i badanie cytologiczne wydzieliny oskrzelowej	80
4.13.	Diagnostyka mikrobiologiczna	81
4.14.	Charakterystyka mikrobiologiczna prątków niegruźliczych.....	86
4.15.	Analiza lekooporności prątków niegruźliczych i <i>M. tuberculosis complex</i>	89
4.16.	Informacje z karty informacyjnej hospitalizacji.....	93

4.17.	Modele predykcyjne	96
5.	OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA	102
5.1.	Analiza modeli predykcyjnych.....	129
5.2.	Podsumowanie omówienia i dyskusji	130
6.	Wnioski.....	133
7.	Streszczenie	135
8.	Summary	139
9.	Piśmiennictwo	143
10.	Spisy tabel, wykresów i rycin	161

Wykaz skrótów użytych w pracy

skrót	znaczenie / rozwinięcie
μl	mikrolitr, jednostka objętości
AFB	ang. <i>acid fast bacilli</i> – bakterie kwasooporne
AIDS	ang. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> - zespół nabytego niedoboru odporności
ALAT	aminotransferaza asparaginowa
ang.	angielski
AspAT	aminotransferaza alaninowa
ATS/IDSA	(ang. <i>American Thoracic Society</i> i <i>The Infectious Diseases Society of America</i>)
AUC	ang. <i>Area Under the Curve</i> - wartości pola pod krzywą ROC
BAL	ang. <i>bronchoalveolar lavage</i> – popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe
BCG	ang. <i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
BMI	ang. <i>body mass index</i> - wskaźnik masy ciała
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> - stężenie białka C-reaktywnego
dl	decylitr – jednostka objętości
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy
FN	ang. <i>false negative</i> dane fałszywie ujemne
FP	ang. <i>False Positive</i> dane fałszywie dodatnie
g	Gram – jednostka masy
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> - wartość przesączu kłębuszkowego
GUMed	Gdański Uniwersytet Medyczny
h	godzina – jednostka czasu
HBsAg	białko powierzchniowe wirusa zapaleniu wątroby typu B
HBV	ang. <i>Hepatitis B Virus</i> -wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>Hepatitis C Virus</i> -wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> - ludzki wirus upośledzenia odporności,
HPLC	ang. <i>High Performance Liquid Chromatography</i> – Wysokosprawna chromatografia cieczowa
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 ()
IGiChP	Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
IGRA	ang. <i>interferon gamma releasing assays</i>
itp.	i temu podobne
j.t.k	jednostek tworzących kolonie
L	Litr – jednostka objętości
LJ	podłoże Löwensteina-Jensena do hodowli prątków
LR	ang. <i>logistic regression</i> – regresja logistyczna
MDR	ang. <i>multidrug resistance</i> – wielolekooporność
Me.	mediana
mg	miligram – jednostka masy
MGIT	ang. <i>Mycobacteria Growth Indicator Tube</i>
min	Minuta – jednostka czasu
mm	milimetry

MOTT	ang. <i>Mycobacterium other than tuberculosis</i>) mykobakterie inne niż <i>M. tuberculosis</i>
n	liczba pacjentów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIZPPZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny
NTM-NET	NTM-Network European Trials Group
OB	odczynu Biernackiego
p.n.e.	przed naszą erą
PCCChZiG	Pomorskie Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy
PCR	ang. polymerase chain reaction reakcja łańcuchowa polimerazy
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
r.	rok
RGM	ang. <i>rapidly growing mycobacteria</i> – szybko rosnące prątki
RNA	kwasy rybonukleinowe
ROC	ang. <i>Receiver Operating Characteristic Curves</i> – krzywe ROC
RTG	zdjęcie rentgenowskie, rentgenogram
SGM	ang. <i>slowly growing mycobacteria</i> – wolno rosnące prątki
SHAP	ang. <i>SHapley Additive exPlanations</i> -metoda obrazowania wyjaśniająca model predykcyjny
TK	tomografia komputerowa
TKHR	HRCT – ang. <i>high-resolution computer tomography</i> – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
TN	ang. <i>true negative</i> dane prawdziwe ujemne
TP	ang. <i>True positive</i> dane prawdziwe dodatnie
tys.	tysiąc
vs.	łac. <i>versus</i> – w przeciwieństwie
wsp.	współautorzy
XDR	ang. <i>extensively drug resistance</i> - rozszerzona oporność (wielolekooporność)

1. WPROWADZENIE

Gruźlica i mykobakterioza są chorobami zakaźnymi wywoływanymi przez bakterie należące do rodzaju *Mycobacterium*. Czynnikiem etiologicznym gruźlicy jest *Mycobacterium tuberculosis* complex. Mykobakterioza to choroba o podobnym przebiegu klinicznym do gruźlicy, ale spowodowana przez różne gatunki prątków z rodzaju *Mycobacterium* inne niż *M. tuberculosis* complex i *M. leprae*. Nazywa się je prątkami niegruźliczymi, atypowymi lub prątkami MOTT (ang. *Mycobacterium other than tuberculosis*) lub NTM (ang. *nontuberculosis mycobacteria*). Do grupy prątków MOTT należy ponad 200 gatunków prątków, jednak w przeciwieństwie do bezwzględnie patogennych prątków *M. tuberculosis* nie wszystkie prątki MOTT są patogenne dla ludzi. Najczęściej izolowanymi od ludzi prątkami MOTT są gatunki *M. avium* i *M. kansasii* [1–3].

1.1. ZARYS HISTORYCZNY DIAGNOSTYKI I LECZENIA GRUŻLICY I MYKOBakterioz.

Obecna nazwa gruźlicy pochodzi od charakterystycznych zmian anatomopatologicznych występujących pod postacią guzków lub gruzelków (*tubercula*). W starożytności była określana jako *phthisis* od greckiego czasownika *phthisein* – pożerać, wyniszczać lub *consumption* od łacińskiego – niszczenie. W języku polskim do niedawna jeszcze stosowano określenie „suchoty” (grec. *phthisis*), opisujące wyniszczający człowieka przebieg choroby. Nazwa gruźlica - schorzenie gruzelkowe wywodzi się od słowa gruzełek – najdrobniejsze ognisko zapalne, wywołane w tkankach przez namnażające się prątki [4][5].

Liczne materiały źródłowe i badania archeologiczne wskazują na to, że gruźlica wśród ludzi występowała już wiele tysięcy lat temu. Dane z różnych epok potwierdzają nie tylko istnienie gruźlicy, ale również umożliwiają identyfikację różnych postaci choroby u ludzi i zwierząt. Najstarsze dowody obecności gruźlicy (z umiejscowieniem w kręgosłupie, choroba Potta) w postaci skamielin pochodzą sprzed 8000 r. p.n.e., innym niezmiernie starym śladem są szczątki kostne człowieka z neolitu (5000r. p.n.e.), znalezione niedaleko Heidelbergu, w których zmiany w kręgosłupie piersiowym są typowe dla zapalenia kręgów [4,5]. Hipokrates, Arystoteles, Galen czy inni starożytni i średniowieczni badacze opisywali zmiany charakterystyczne dla gruźlicy u ludzi i zwierząt [4].

Rozwój technik badawczych i odkrycie w 1882 prątków gruźlicy przez Roberta Kocha (pałeczki Kocha) przyczyniło się do zintensyfikowania prac na rzecz profilaktyki, diagnostyki i następnie leczenia tej śmiertelnej choroby. W 1925r. gruźlica została zdefiniowana jako choroba zakaźna spowodowana przez pałeczki gruźlicy ("*tubercle bacillus*") [6].

W 1921r. Calmett i Guarini uzyskali szczepionkę BCG (ang. *Bacillus Calmette-Guérin*), którą zaszczepiono miliony ludzi na świecie. Śmiertelność na gruźlicę w Europie zaczęła spadać dopiero od połowy XX wieku. W Polsce po II wojnie światowej wprowadzono administracyjne działania mające na celu zwalczanie gruźlicy, jako problemu zdrowia publicznego, co doprowadziło do istotnego spadku zachorowań [7][8]. Postęp w walce z gruźlicą wiązał się zarówno ze szczepieniami, jak i nowo odkrywanymi lekami przeciwpłukowymi.

Pierwsze prątki niegruźlicze, nazywane też atypowymi, anonimowymi, pseudogruźliczymi, niesklasyfikowanymi, zostały odkryte pod koniec XIX wieku już wkrótce po odkryciu przez Roberta Kocha czynnika etiologicznego gruźlicy – *M. tuberculosis*. W 1893r. po raz pierwszy odniesiono się do związku prątków niegruźliczych MOTT z organizmem człowieka, wkrótce również opublikowano liczne doniesienia sugerujące możliwą ich rolę jako patogenów u ludzi. Jednak przy wysokiej częstotliwości izolacji prątków gruźlicy inne gatunki początkowo traktowano jako zanieczyszczenie posiewów [9]. Na przełomie XIX i XX wieku odkrywano wiele zwierzęcych prątków, które początkowo nie miały nazw taksonomicznych, podobnie jak *M. tuberculosis*, które były nazywane pałeczkami Kocha np.: pałeczki gruźlicy ptasiej - *avian tubercle bacillus*; pałeczki Dubard's - *Dubard's carp bacillus*; pałeczki Moeller'sa - *Moeller's timothy grass bacillus*, pałeczki Friedmann's - *Friedmann's turtle bacillus*, pałeczki Rabinowitsch's - *Rabinowitsch's butter bacillus* [6], pałeczki rzodkiewki - *radish bacillus*, pałeczki Battey'a – *Battey's bacillus*, pałeczki nornika - *vole bacillus*, pałeczki Timothego i Hay'a - *Timothy and Hay bacilli*, pałeczki John'e'a - *John'e's bacillus*, pałeczki Hansen'a - *Hansen's bacillus* [9].

Do 1950r. nie znano większości obecnie opisanych gatunków rodzaju *Mycobacterium*. Walka z gruźlicą ograniczała rozwój i poszukiwanie innych niż *M. tuberculosis* gatunków rodzaju *Mycobacterium*. Wykrycie w materiale biologicznym u chorego prątka niegruźliczego nie oznaczało identyfikacji czynnika etiologicznego diagnozowanej infekcji. Znaczący wzrost informacji na temat prątków niegruźliczych pojawia się w publikacji Buhlera i Pollacka z 1953r. oraz Timpe'a i Runyona z 1954r. [10,11].

Wzrost częstości detekcji prątków niegruźliczych osiągnięto dzięki rutynowemu stosowaniu posiewów plwociny w diagnostyce zapalen płuc czy infekcji układu oddechowego oraz spadkowi częstości izolacji *M. tuberculosis* w przypadkach podejrzenia gruźlicy po wprowadzeniu leków o działaniu prątkobójczym a nie bakteriostatycznym [9].

Na przełomie XX i XXI wieku, w dobie rozwoju technik identyfikacji opartych na analizie kwasów nukleinowych, nastąpił szybki wzrost nowo identyfikowanych gatunków w rodzaju *Mycobacterium* oraz reklasyfikacja już znanych. Obecnie dzięki możliwościom, jakie dają nam

techniki oparte na sekwencjonowaniu nowej generacji (NGS ang. *next generation sequencing*), istnieje możliwość poznania całej sekwencji genomu badanego szczepu w ciągu kilku godzin / dni i nie ma konieczności oczekiwania na wzrost szczepu na podłożach mikrobiologicznych [12]. Dane pozyskane z analizy NGS umożliwiają dokładną charakterystykę niezidentyfikowanych do tej pory szczepów oraz rozróżniania szczepów tworzących kompleksy nie do rozróżnienia konwencjonalnymi metodami mikrobiologicznymi.

Tabela 1. Chronologiczne odkrycia pierwszych gatunków rodzaju *Mycobacterium* w latach 1870 – 1974 za Barksadale L. [10]

Dekada	Gatunek (nazwa powszechnego użycia)	Rok publikacji	Publikacja
Przed 1899	<i>M. smegmatis</i>	1885	[13]
	<i>M. tuberculosis</i> (Koch's bacilli)	1882	[14]
	<i>M. leprae</i> (Hansen's bacillus)	1874	[15]
1900	<i>M. phlei</i> (Timothy and Hay bacilli)	1898	[16]
	<i>M. bovis</i>	1896	[17]
	<i>M. paratuberculosis</i> (Johne's bacillus)	1895	[18]
	<i>M. avium</i>	1891	[19]
1910	<i>M. chelonae</i>	1903	[20]
	<i>M. lepraemurium</i>	1903	[21]
1930	<i>M. thamnophaeos</i>	1929	[22]
	<i>M. marinum</i>	1926	[23]
1940	<i>M. fortuitum</i>	1938	[24]
	<i>M. microti</i> (vole bacillus)	1937	[25]
1950	<i>M. terrae</i> (radish bacillus)	1950	[26]
	<i>M. intracellulare</i> (Battey bacillus)	1949	[27]
	<i>M. ukerans</i>	1948	[28]
1960	<i>M. xenopi</i>	1959	[29]
	<i>M. paraffinicum</i>	1956	[30]
	<i>M. kansasii</i>	1953	[31]
	<i>M. scrofulaceum</i>	1952	[32]
1970	<i>M. szulgai</i>	1972	[33]
	<i>M. farcinogenes</i>	1973	[34]
	<i>M. africanum</i>	1968	[35]
	<i>M. gastri</i>	1966	[36]
	<i>M. diernhoferi</i>	1965	[37]
	<i>M. nonchromogenicum</i>	1965	[38]
	<i>M. simiae</i>	1964	[39]
	<i>M. vaccae</i>	1969	[40]
	<i>M. gordonae</i>	1962	[41]
	<i>M. peregrinum</i>	1962	[41]

1.2. NAZEWNICTWO I TAKSONOMIA RODZAJU MYCOBACTERIUM

Mykobakterie były jednymi z pierwszych rodzajów bakterii uznanych za powodujące choroby zakaźne (gruźlica i trąd). Nazwa *Mycobacterium*, która oznacza grzybo-pałeczkę (z greckiego *myces*-grzyb, *bacterium* – pałeczka), została wprowadzona w 1896r. i opisuje sposób, w jaki prątki gruźlicy rosną na powierzchni pożywek bakteriologicznych tzn. w postaci kolonii drożdzo- / pleśnio-podobnej, a nie budowę i właściwości fizjologiczne komórki [42].

Mykobakterie są biologicznie spokrewnione z promieniowcami (*Actinomyces*) i maczugowcami (*Corynebacterium*), należą do rzędu *Actinomycetales*, rodziny *Mycobacteriaceae* i rodzaju *Mycobacterium*. W języku polskim przyjęło się nazywać mykobakterie prątkami.

Do rodzaju *Mycobacterium* zaliczamy bezwzględnie patogenne gatunki należące do kompleksu *Mycobacterium tuberculosis complex*, *M. leprae* i *M. lepromatosis* oraz względnie patogenne szczepy prątków niegruźliczych MOTT.

Do kompleksu *Mycobacterium tuberculosis*, zalicza się czynniki etiologiczne gruźlicy ssaków: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium tuberculosis africanum typ I i II*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis BCG* i *Mycobacterium microti*. Gatunki wchodzące w skład tego kompleksu stanowią grupę niejednorodną pod względem morfologicznym, biochemicznym, lekooporności, zjadliwości i powinowactwa do gospodarza. Są bezwzględnymi patogenami ludzi i zwierząt. Jednym wyjątkiem jest *M. bovis BCG*, który jest szczepem zatenuowanym i jedynie w wyjątkowych okolicznościach wywołuje objawy chorobowe [43].

Prątki niegruźlicze MOTT to około 200 gatunków [44] początkowo izolowanych z różnych środowisk wodnych, gleby, kurzu, od zwierząt. Nowo izolowane gatunki od ludzi po przeprowadzeniu badań są sukcesywnie uznawane za potencjalne czynniki etiologiczne zakażeń [42,45].

Podział taksonomiczny zmieniał się w miarę rozwoju technik identyfikacji i analizy filogenetycznej bakterii. Jedną z wczesnych technik klasyfikacji prątków niegruźliczych MOTT był układ opierający się na wykorzystaniu właściwości biochemicznych i charakterystyce wzrostowej szczepów powiązanych z danym gatunkiem [46]. W 1954 Runyon zaproponował podział grupy prątków niegruźliczych na 4 grupy [42]. Klasyfikacja niegruźliczych prątków według Runyona została dokonana na podstawie tempa wzrostu w hodowli bakteriologicznej na podłożach stałych, produkcji żółtego pigmentu i tego, czy pigment ten został wytworzony w ciemności, czy tylko po ekspozycji na światło.

Obecnie ze względu na diagnostyczne metody stosowane przy oznaczaniu lekowrażliwości oraz schematy terapeutyczne jest stosowany podział prątków niegruźliczych na wolnorosnące i szybkoorosnące (RGM - ang. *rapidly growing mycobacteria*). Do szybko rosnących należą *M. fortuitum*, *M. smegmatis*, *M. vaccae*, *M. phlei*, *M. chelonae*, *M. abscessus*. Do wolnorosnących (SGM - ang. *slowly growing mycobacteria*) należą przede wszystkim *M. marinum*, *M. simiae*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. gordonae*, *M. avium*, *M. malmoense*, *M. ulcerans* [47,48].

1.3. MIKROBIOLOGIA KOMÓRKI PRĄTKA

Mykobakterie to bakterie wolno rosnące, ściśle tlenowe, nieruchliwe, niewytwarzające form przetrwalnikowych, bogate w substancje tłuszczowe, trudne do barwienia metodą Grama, wykazują cechy kwasooporności w barwieniu fuksyną karbolową (barwienie metodą Ziehla-Neelsena (1883r.)), barwiące się fluorochromami. Charakteryzują się dużym polimorfizmem. *In vivo* w zakażonym organizmie występują w postaci cienkich laseczek, na pożywkach bakteriologicznych przybierają formy koloidalne, rozgałęzione lub występują w postaci sznurów. Nie mają rzęsek ani typowych otoczek, nie wytwarzają toksyn, mogą przeżywać w środowisku i w tkankach zwierząt w stanie uśpienia przez wiele miesięcy, a nawet lat [43]. Za charakterystyczną i wyróżniającą cechą rodzaju *Mycobacterium*, czyli kwasooporność, odpowiada złożona konstrukcja bogatej w lipidy ściany komórkowej [s44]. Zewnętrzna część ściany komórkowej zbudowana jest z gęstej palisady kwasów mykoloowych. Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe warunkują grubość ściany komórkowej i jej kwasooporność oraz odpowiadają za jej integralność strukturalną i wirulencję, chroniąc m.in. prątki przed toksycznymi pochodnymi tlenu [49,50].

W porównaniu do innych bakterii prątki odznaczają się dużą odpornością na wiele czynników destrukcyjnych dla komórek bakteryjnych. Są w stanie przeżyć w kontakcie ze stężonymi kwasami, zasadami i innymi detergentami. Prątki mogą miesiącami przeżyć w glebie, kurzu lub wodzie, jeżeli nie są narażone na działanie światła [43].

Zjadliwość bakterii patogennych jest określana jako ich zdolność do wywoływania choroby. Dla cyklu życiowego prątków najistotniejsze jest ich przebywanie w komórkach gospodarza i unikanie mechanizmów bakteriobójczych makrofagów. W toku ewolucji prątki wytworzyły mechanizmy, które odzwierciedlają wysoce rozwinięty i skoordynowany program strategii unikania odpowiedzi immunologicznej gospodarza, zakłócający wrodzoną i adaptacyjną odporność zakażonego osobnika, co prowadzi do rozwoju choroby nawet u w pełni immunokompetentnego gospodarza [51]. Do głównych czynników patogenności prątków należą: lipoarabinomannan [52], lipomannan [53], mannozyd fosfatydyloinozytolu [54], dimikolan trehalozy (czynnik wiążkowy) [55], dimikocerozat fitiocerolu i glikolipidy fenolowe [56] [57] woskowa otoczka komórki, transporter podwójny argininy (transporter TAT) [51], transportery ESX [58].

Prątki zakażają komórki odpornościowe i przebywają w nich dzięki zdolności do życia w dynamicznym i heterogenicznym środowisku fagosomu makrofagów. Prątki mają zdolność unikania mechanizmów bakteriobójczych makrofagów poprzez zaburzenie fuzji fagosomu z lizosomem, rekrutacji hydrolitycznych enzymów lizosomalnych, zaburzeń prezentacji antygeny i

apoptozy oraz neutralizacji wolnych rodników tlenu. Działania te zakłócają adaptacyjną odpowiedź immunologiczną zakażonego gospodarza [51][59]. Prątki aktywnie blokują dojrzewanie fagosomów poprzez elementy ściany komórkowej lub przez wydzielanie różnych makrocząsteczek, umożliwiających przeżycie bakterii w niezakwaszonej przestrzeni wewnątrzkomórkowej [52]. Ekspresja poszczególnych determinant wirulencji jest różna w obrębie gatunków prątków, a nawet linii genetycznych czy szczepów. Ma to istotne znaczenie w epidemiologii i patogenezie zakażeń poszczególnymi gatunkami prątków niegruźliczych MOTT a nawet *M. tuberculosis* [60].

1.4. MECHANIZMY DZIAŁANIA LEKÓW PRZECIWPRĄTKOWYCH. LEKOOPORNOŚCI *M. TUBERCULOSIS* I PRĄTKÓW NIEGRUŻLICZYCH MOTT

Prątki są naturalnie odporne na wiele stosowanych u ludzi i zwierząt chemioterapeutyków oraz substancji przeciwbakteryjnych. W terapii zakażeń prątkami wyróżnia się leki pierwszego rzutu i leki dodatkowe. Do leków stosowanych w pierwszej fazie leczenia gruźlicy należą izoniazyd, etambutol, ryfampicyna, streptomycyna i pirazynamid. Do leczenia mykobakterioz i wielolekoopornych zakażeń prątkami gruźlicy stosowane są dodatkowe leki takie, jak: klarytromycyna, fluorochinolony, aminoglikozydy, etionamid, kapreomycyna, cykloseryna, klofazymina, rifabutina [61,62]. Oporność prątków na leki przeciwbakteryjne jest sytuacją powszechną i występuje z dużym prawdopodobieństwem szczególnie, gdy leki przeciwgruźlicze są stosowane w monoterapii [63].

Mechanizmy oporności na leki przeciwgruźlicze oraz inne chemioterapeutyki bakteriobójcze można podzielić na naturalne i nabyte. Do naturalnych mechanizmów oporności należą właściwości budowy ściany komórkowej, mechanizmy pozwalające na wejście i wyjście cząstek leków do i z komórki bakterii. Do nabytych mechanizmów oporności należą te związane z nabyciem materiału genetycznego poprzez horyzontalny transfer genów oraz związane z powstałymi i utrwalonymi w drodze selekcji punktowymi mutacjami w miejscach wrażliwych dla działania leków przeciwprątkowych i przeciwbakteryjnych [63,64]. Najbardziej znanym, indukowanym mechanizmem oporności u prątków jest związany z grupą genów metylazy (*erm*) odpowiadających za oporność na erytromycynę. Metylacja 23S rybosomalnego RNA upośledza wiązanie makrolidów z rybosomami [65,66]. Metylazy zostały scharakteryzowane u szybko rosnących, niegruźliczych prątków *M. abscessus* i *M. fortuitum* oraz u *M. tuberculosis*, a także u kilku mniej istotnych klinicznie gatunków prątków MOTT, ale są nieobecne u *Mycobacterium tuberculosis* [60].

bacterium chelonae [65,66]. Indukowalny mechanizm, dzięki któremu prątki zwiększają tolerancję na ryfampicynę jest związany z białkiem wiążącym polimerazę RNA (RbpA), który zidentyfikowano u *M. tuberculosis* i *M. smegmatis* [67]. Podczas gdy poriny błony komórkowej mogą ograniczać dostęp cząsteczek przeciwpłatkowych do komórki, pompy *efflux* są wykorzystywane do usuwania potencjalnie szkodliwych substancji z komórki prątka na zewnątrz komórki. W ostatnich latach rola pomp *efflux*, a także metody hamowania ich aktywności zyskuje znaczną uwagę w badaniach naukowych. Pompa P55 jest pompą *efflux* obecną u wszystkich gatunków rodzaju *Mycobacterium*, umożliwia wyrzut tetracyklin i aminoglikozydów z komórki prątków [68].

Odkrycie streptomycyny umożliwiło antybiotykoterapię gruźlicy. Następnie wprowadzenie ryfampicyny do leczenia gruźlicy w latach 70-tych i ustalenie 6-miesięcznego schematu leczenia stworzyło perspektywę szybkiej eliminacji gruźlicy na świecie. Jednocześnie już w pierwszych latach stosowania streptomycyny zaobserwowano występowanie szczepów prątków na nią opornych. W kolejnych latach zaczęto łączyć leczenie streptomycyną i ryfampicyną z izoniazidem. Obecnie standardowa terapia dla gruźlicy wrażliwej na leki obejmuje przyjmowanie co najmniej czterech leków przez 6 miesięcy [69] [8].

Na początku XXI wieku zaczęto zaobserwować występowanie szczepów prątków wielolekoopornych o fenotypach MDR (ang. *multi drug-resistant*) i XDR (ang. *extensively drug-resistant*) [69][8].

W publikacji z 2015r. Kozińska M. i Augustynowicz-Kopeć E. przedstawiły analizę szczepów *M. tuberculosis* opornych na antybiotyki, izolowanych w Polsce w latach 2007–2011, gdzie fenotyp XDR posiadało 5.4 % szczepów, fenotyp pre-XDR 21% a MDR – 38% szczepów [70]. W 2017r. 70 krajów zgłosiło w globalnych programach monitorowania gruźlicy WHO leczenie osób z gruźlicą XDR. Na całym świecie do leczenia włączono 9 800 pacjentów z gruźlicą XDR (więcej niż w 2016). 80% przypadków zarejestrowano w Indiach, Federacji Rosyjskiej, na Ukrainie, w Południowej Afryce i na Białorusi [71].

1.5. EPIDEMIOLOGIA MYKOBAKTARIOZY NA TLE GRUŻLICY W POLSCE I NA ŚWIECIE ORAZ WYSTĘPOWANIE PRĄTKÓW W ŚRODOWISKU

Gruźlica od setek lat stanowi istotny globalny problem zdrowotny w opiece medycznej. Zgodnie z raportem WHO z 2019r. gruźlica jest jedną z 10 najpoważniejszych przyczyn zgonów i główną przyczyną zgonu spośród czynników zakaźnych na świecie. W 2018r. u około 10 milionów ludzi rozpoznano gruźlicę, a 1,4 miliona ludzi zmarło z powodu gruźlicy z czego około

1/6 były to osoby zakażone wirusem HIV [71]. Liczba przypadków mykobakterioz w krajach, w których zachorowalność na gruźlicę istotnie spadła lub utrzymuje się na niskim poziomie, z roku na rok wzrasta, co jest związane z podatnością nowych grup chorych na zakażenie prątkami [72].

1.5.1.EPIDEMIOLOGIA MYKOBAKTERIOZY W POLSCE I NA ŚWIECIE

Epidemiologia zakażeń wywołanych przez prątki niegruźlicze MOTT różni się w kilku punktach od klasycznej epidemiologii zakażeń prątkami gruźlicy:

- gruźlica jest szeroko rozpowszechniona na całym świecie, zakażenia MOTT odpowiadają za sporadyczne zachorowania;
- źródłem zakażeń u ludzi w przypadku gruźlicy jest chory człowiek lub zakażone zwierzę, podczas gdy rezerwuarem MOTT są różne elementy środowiska;
- drogą przenoszenia się gruźlicy jest bezpośrednia droga kropelkowa ze źródła infekcji, rzadko pośrednio z zanieczyszczonej żywności, drogi przenoszenia większości zakażeń prątkami MOTT stanowią problematyczną kwestię, a mechanizm nie został jeszcze dokładnie wyjaśniony [73]. Dominuje droga pośrednia przez wdychanie drobin kurzu, pary wodnej lub kropel wody z np.: prysznic, fontanny lub drobin ziemi.

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że częstość występowania mykobakteriozy i związanych z nią hospitalizacji rośnie, głównie w regionach o niskiej częstości występowania gruźlicy [72]. Iseman i Marras stwierdzili, że nowe przypadki mykobakterioz osiągają poziom lub nawet przekraczają liczebność przypadków gruźlicy płuc w wielu krajach uprzemysłowionych o niskim współczynniku zachorowalności na gruźlicę [74,75]. Czynniki leżące u podstaw tej zmieniającej się epidemiologii obejmują wzrost częstości występowania podatnych gospodarzy. Do osobników wrażliwych z pewnością należą pacjenci z zaburzeniami odporności, w tym wymagający leczenia immunosupresyjnego z powodu chorób rozwijających się w mechanizmie autoagresji, chorób onkologicznych [73].

W związku z niską patogennością zakażeń powodowanych przez prątki niegruźlicze MOTT, długotrwałością procesu diagnostycznego i terapeutycznego, ocena dystrybucji geograficznej, chorobotwórczości i umieralności jest trudna, a czasami niemożliwa.

W literaturze pojawiają się coraz to nowe doniesienia o wzroście liczby osób, od których izoluje się prątki niegruźlicze w różnych rejonach świata. Adjemian J. i wsp. wykazali stały wzrost zakażeń prątkami w USA z różną dystrybucją szczepów w zależności od czynników demograficznych, etnicznych i społecznych [76]. Furuchi K. i wsp. analizując przypadki mykobakterioz

w szpitalu w Japonii wykazali wyraźny wzrost częstości izolacji prątków MOTT przy równoczesnym spadku zakażeń prątkami gruźlicy [77].

W Polsce pierwsze badania na dużej populacji chorych dotyczące częstości mykobakterioz zostały przeprowadzone w latach 1971–1974 przez Janowca i wsp. Żbikowski, badający ponad 700 tysięcy chorych zarejestrowanych w poradniach przeciwgruźliczych trzech regionów Polski (województwo katowickie, warszawskie i m. stołeczne Łódź), określił szacunkowo częstość izolacji prątków niegruźliczych w przeliczeniu na 100 000 osób na 1,4 (w 1970 r.) i 4,3 (w 1974 r.) [78,79]. W pracy Szturmowicz M. i wsp. z 2014r w latach 2010-2015 prątki niegruźlicze MOTT wyizolowano od 73 pacjentów Instytutu Chorób Płuc i Gruźlicy w Warszawie (Ich-PiG), odnotowano również wzrost izolacji szczepów MOTT w analizowanym okresie [80]. W rocznych biuletynach Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie zapadalność na mykobakteriozę w latach 2006-2016 podawana jest na poziomie 0,15– 0,69 na 100 tys. mieszkańców Polski [81]. Z danych uzyskanych z Departamentu Analiz i Strategii Narodowego Funduszu Zdrowia (dane otrzymane z systemu informatycznego NFZ) w latach 2008-2016 w pomorskich szpitalach hospitalizowanych było 3224 pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem gruźlicy oraz 74 pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem mykobakteriozy. W tym samym czasie według danych NFZ w Polsce z rozpoznaniem lub podejrzeniem gruźlicy hospitalizowanych było 69047 pacjentów, a z rozpoznaniem lub podejrzeniem mykobakteriozy hospitalizowanych było 3167 pacjentów (Dane z NFZ i z Biuletynów rocznych NIZP-PZH przedstawiono w tabeli 1). Różnice pomiędzy danymi NFZ a rocznymi biuletynami NIZP-PZH wynikają z faktu, że Instytut opiera się na potwierdzonych laboratoryjnie przypadkach zgłoszonych do inspekcji sanitarnej, a w danych NFZ pod kodami ICD-10 A31 zawarte są zarówno potwierdzone zakażenia prątkami niegruźliczymi płucne, skórne i nieokreślone, jak i przypadki zachorowań z podejrzeniem mykobakteriozy, w trakcie diagnostyki. W województwie pomorskim z danych z Biuletynów NIZP-PZH w latach 2012- 2018 wynika, że zapadalność na mykobakteriozę ma tendencję wzrostową i mieści się ona w zakresie 0,04-0,17 pacjentów na 100 tysięcy mieszkańców. W danych NFZ liczba pacjentów hospitalizowanych w całym województwie pomorskim w latach 2008-2018 z powodu mykobakteriozy to 11-30 pacjentów rocznie. Trudny do wytłumaczenia jest brak danych o mykobakteriozach w raportach NIZP-PZH w latach 2006-2011, ale w porównaniu do danych z NFZ można zauważyć dużą różnicę w liczbach pacjentów z tych dwóch baz danych.

Analizując dane zarówno z NIZP-PZH jak i NFZ (tabela 2) można zaobserwować stały wzrost liczby pacjentów z mykobakteriozą potwierdzoną mikrobiologicznie, jak i liczby pacjentów

hospitalizowanych z rozpoznaniem lub podejrzeniem mykobakteriozy. Podobną tendencję corocznego wzrostu liczby zachorowań potwierdzają również publikacje wielu autorów z Europy, Azji, jak i Ameryki północnej [82–85].

Tabela 2. Liczba pacjentów z potwierdzoną mykobakteriozą (ICD 10 - A.31) na podstawie rocznych biuletynów „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” dostępnych na stronach NIZP-PZH z lat 2006-2018 [82,87,96,97,88–95] oraz liczba pacjentów z rozpoznaną lub podejrzaną

Rok	Dane z biuletynu NIZP-PZH		Dane z systemu NFZ	
	Liczba pacjentów Polska (zapadalność na 100 tys.)	Liczba pacjentów pomorskie (zapadalność na 100 tys.)	Liczba pacjentów hospitalizowanych w całej Polsce	Liczba pacjentów hospitalizowanych w województwie pomorskim
2018	243 (0,63)	4 (0,17)	710	30
2017	267 (0,69)	3 (0,13)	739	32
2016	187 (0,49)	4 (0,17)	630	21
2015	200 (0,52)	4 (0,17)	619	16
2014	221 (0,57)	2 (0,09)	589	11
2013	240 (0,62)	2 (0,09)	577	14
2012	139 (0,36)	1 (0,04)	557	11
2011	139 (0,36)	0	517	12
2010	95 (0,25)	0	600	12
2009	56 (0,15)	0	DB	DB
2008	33 (0,087)	0	DB	DB
2007	17 (0,045)	0	DB	DB
2006	27 (0,071)	0	DB	DB
BD- brak danych - dane nieudostępnione przez NFZ				

1.5.2. EPIDEMIOLOGIA GRUŻLICY W POLSCE I NA ŚWIECIE

Gruźlica jest jedną z 10 głównych przyczyn zgonów na świecie i najczęstszą przyczyną zgonów wśród chorób zakaźnych [71]. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Zachorowań na Gruźlicę w Polsce przedstawianymi w corocznym Biuletynie NIZP-PZH zapadalność w Polsce na gruźlicę wynosiła od 22,5 w 2006 do 16,8 na 100 tys. mieszkańców w 2016r. Tendencja jest spadkowa, a w 2018r. osiągnęła 14,3 pacjentów na 100 tys. mieszkańców. Podobnie w województwie pomorskim w 2006r. wyniosła 23,5 a w 2016r. 14,4 na 100 tys. mieszkańców. W 2018 wyniosła 15 na 100 tys. mieszkańców. Na podstawie danych zebranych w tabeli 3 można podobnie jak w tabeli 2 z danymi o zapadalności na mykobakteriozę zaobserwować różnice w danych z baz danych NFZ i NIZP-PZH. Jednak w przeciwieństwie do zapadalności na mykobakteriozę, która wzrastała w kolejnych latach, zapadalność, jak i liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu

gruźlicy w kolejnych latach się zmniejsza, zarówno w całej Polsce, jak i w województwie pomorskim. Zapadalność w województwie pomorskim jest niższa od zapadalności w całej Polsce w poszczególnych latach przedstawionych w tabeli 2.

W 2018r. na świecie według danych WHO około 10 milionów ludzi zachorowało na gruźlicę, a 1,4 miliona zmarło na tę chorobę. Odnotowano spadek śmiertelności o 27% w stosunku do danych za 2017r. W 2018r. z powodu gruźlicy zmarło około 250 tys. ludzi zakażonych wirusem HIV na świecie, jednak odnotowano 60% redukcję śmiertelności w stosunku do 2017r. w tej grupie pacjentów. W większości krajów o dużych dochodach zapadalność na gruźlicę wynosiła poniżej 10 zachorowań na 100 tys., w 30 krajach świata - od 150 na 400, a w kilku - powyżej 500, średnio globalnie - 133 na 100 tys.

Tabela 3. Liczba pacjentów z potwierdzoną gruźlicą (ICD 10 - A15-A19) na podstawie rocznych biuletynów „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” dostępnych na stronach NIZP-PZH z lat 2006-2018 [82,87–97] oraz liczba pacjentów z rozpoznaną lub podejrzaną gruźlicą z danych uzyskanych z Narodowego Funduszu Zdrowia

Rok	Dane z biuletynu NIZP-PZH		Dane z systemu NFZ	
	Liczba pacjentów Polska (zapadalność na 100tys.)	Liczba pacjentów pomorskie (zapadalność na 100 tys.)	Liczba pacjentów hospitalizowanych w całej Polsce	Liczba pacjentów hospitalizowanych w województwie pomorskim
2018	5487 (14,3)	349 (15,0)	6277	390
2017	5787 (15,1)	265 (11,4)	6416	336
2016	6444 (16,8)	332 (14,4)	6975	369
2015	6430 (16,7)	361 (15,7)	7245	404
2014	6698 (17,4)	330 (14,4)	7633	417
2013	7250 (18,8)	356 (15,5)	8102	471
2012	7542 (19,6)	432(18,9)	8767	437
2011	8478 (22,0)	447 (19,9)	9313	524
2010	7509 (19,7)	449 (20,1)	9732	602
2009	8236 (21,6)	551 (24,8)	DB	DB
2008	8081 (21,2)	438 (19,8)	DB	DB
2007	8616 (22,6)	460 (20,8)	DB	DB
2006	8593 (22,5)	518 (23,5)	DB	DB
BD- brak danych - dane nieudostępnione przez NFZ				

Lekooporna gruźlica jest zagrożeniem dla bezpieczeństwa zdrowia na świecie. WHO szacuje, że w 2018r. było 558 000 nowych przypadków oporności na ryfampicynę. Wśród tych pacjentów 78% miało szczepy odporne więcej niż na 1 antybiotyk. Z danych WHO wynika, że średni wskaźnik spadku zachorowalności na gruźlicę wyniósł 1,6% rocznie w latach 2000-2018 i 2,0% między 2017 a 2018 rokiem. Skumulowane zmniejszenie w latach 2015-2018 wyniosło tylko

6,3%. Globalna redukcja łącznej liczby zgonów spowodowanych gruźlicą w latach 2015–2018 wyniosła 11% [71].

1.5.3. WYSTĘPOWANIE PRĄTKÓW NIEGRUŻLICZYCH I GRUŻLICZYCH

Przenoszenie zakażeń prątkami niegruźliczymi MOTT ze źródeł środowiskowych przez spożycie, wdychanie lub aerozol jest prawdopodobne. Źródła środowiskowe mogą obejmować: gleby bogate w torf i wodę drenażową z gleb bogatych w torf, gleby, wody i osady przybrzeżne na bagnach, naturalne strumienie, rzeki, stawy i jeziora, systemy dystrybucji wody pitnej, instalacje hydrauliczne w budynkach mieszkalnych (szpitale, domy, mieszkania), wyposażenie ze zbiornikami wody (nawilżacze, grzejniki-chłodnice), wodę z lodówki i lód w kostkach / z kostkarek, aerozole wodne: prysznic, fontanna, spa i wanny z hydromasażem, jacuzzi [86].

Rutynowe monitorowanie środowiska pod kątem prątków MOTT nie jest powszechną praktyką, na występowanie tych bakterii w wymienionych wyżej źródłach wskazują jedynie ogniska lub sporadyczne przypadki zakażenia prątkami niegruźliczymi MOTT [87].

Wykazano, że niegruźlicze prątki MOTT powszechnie zasiedlają glebę i wody, lecz badania są przeprowadzane sporadycznie i lokalnie.

WYSTĘPOWANIE PRĄTKÓW MOTT W WODZIE

Badanie wody pitnej w kierunku prątków MOTT nie jest wykonywane rutynowo w celach sanitarno-epidemiologicznych. Środowiskowe gatunki prątków niegruźliczych MOTT są izolowane z wód powierzchniowych, cieków i zbiorników naturalnych oraz sztucznych. Występują one zwłaszcza w stawach, strumieniach i ujściach rzek. Z wód powierzchniowych prątki MOTT przyłączone do cząstek stałych trafią do oczyszczalni ścieków. W oczyszczalniach ścieków liczebność prątków MOTT ulega zmniejszeniu przez redukcję cząstek stałych, lecz nie jest redukowana do zera [88]. Prątki MOTT są około 10–100 razy bardziej odporne na chlor, chloraminę, dwutlenek chloru i ozon w porównaniu do bakterii *Escherichia coli* [89]. W rezultacie przechodzą one do systemu dystrybucji wody, gdzie mogą rosnąć na dostępnych składnikach odżywczych pod nieobecność konkurentów wrażliwych i eliminowanych przez systemy uzdatniania wody [88]. W systemie dystrybucji wody pitnej hydrofobowa komórka prętka przyczepia się do powierzchni rur i tworzy biofilmy [90], zapobiegając w ten sposób wymywaniu tych wolno rosnących bakterii z systemu wodociągowego. Z systemu dystrybucji wody pitnej prątki MOTT przedostają się do systemów wodociągowych np. domów, szpitali, placówek opieki długoterminowej i budynków biurowych. Ponadto ich liczebność znacznie się zwiększa w systemach podgrzewania wody. Instalacja hydrauliczna w budynkach mieszkalnych jest idealnym

środowiskiem dla prątków MOTT [86]. Stagnacja wody w systemach wodociągowych i obniżenie temperatury gorącej wody w celu zapobiegania oparzeniu może sprzyjać występowaniu i namnażaniu prątków MOTT i produkcji przez nie biofilmu w wodzie wodociągowej [91,92].

Właściwości mykobakterii, takie jak hydrofobowa powierzchnia ściany komórkowej, a także czynniki fizykochemiczne zbiorników wodnych, takie jak zasolenie, temperatura, wilgotność i prądy wiatrowe, mogą wpływać na rozkład prątków w systemach wodnych [46]. Liczne doniesienia wskazują na zbiorniki wodne sztuczne, takie jak baseny w hotelach, parkach rekreacyjnych, klubach fitness oraz w jacuzzi, jako potencjalne źródło nabycia prątków MOTT [93]. Podgrzewanie wód wodociągowych, jakie się stosuje w celu eliminacji *Legionella pneumophila* jest niewystarczającym czynnikiem do eliminacji prątków z wody wodociągowej [94].

WYSTĘPOWANIE PRĄTKÓW MOTT W GLEBIE I KURZU

Gleba i kurz domowy są również miejscami rozwoju prątków MOTT. W doniesieniach z Europy i różnych krajów na świecie *M. avium* complex i inne prątki MOTT są częściej izolowane z gleby, w porównaniu z próbkami wody [95]. Liczebność gatunków i populacji prątków jest wysoka w sosnowych, borealnych lasach północnej Europy i Stanów Zjednoczonych [96] oraz na przybrzeżnych, kwaśnych, bagnach wschodnich i południowych stanów USA [97]. Częstość izolacji *M. avium* complex nie różniła się w zależności od rodzaju gleby, gdy analizowano glebę jako źródło zakażenia płuc pacjentów [98]. Ponadto wykazano, że wysoka ekspozycja na zapylenie związane z glebą (≥ 2 h / tydzień) była związana z poliklonalnymi i mieszanymi zakażeniami prątkami *M. avium* complex u pacjentów z mykobakteriozą płuc [99]. Pomimo regionalnych różnic w występowaniu poszczególnych gatunków prątków MOTT w glebie i wodzie uważa się, że nisze domowe są głównym źródłem z którego pacjenci nabywają prątki MOTT [95]. Za możliwe uważa się przenoszenie prątków MOTT, obecnych na rzeczach osobistych. Priorytetem dla badań epidemiologicznych nad zakażeniami prątkami MOTT wydaje się być pozyskiwanie szczegółowych informacji o regionalnych różnicach w częstości izolacji prątków MOTT, identyfikacja rezerwuaru środowiskowego. Analiza takich danych mogłaby przyczynić się do wyjaśnienia mechanizmów związanych z globalnym rozprzestrzenianiem się prątków MOTT [95].

WYSTĘPOWANIE PRĄTKÓW MOTT W POWIETRZU

Stwierdzono wyraźny związek między zakażeniem *M. kansasii* a ekspozycją na pyły podczas obróbki metali. Związek między ekspozycją na pył, a infekcją prątkami może być wytłumaczony poprzez dwa uzupełniające się mechanizmy: pył może działać jak czynnik drażniący płuca lub toksycznie, powodujący zwiększoną podatność na infekcję prątkami oraz pył służy jako wektor transmisji prątków MOTT do tkanki płucnej[100].

WYSTĘPOWANIE PRĄTKÓW MOTT W ŻYWNOŚCI

Prątki MOTT odnotowano w biofilmach zlewów kuchennych, a także w domowych kranach i lodówkach [101]. Stwierdzono, że prątki *M. avium* complex kolonizują filtry używane do filtrowania wody z kranu, w tym filtry węglowe impregnowane srebrem [102]. Badania żywności od pacjentów zakażonych wirusem HIV w nielicznych przypadkach wykazywały identyczność szczepów izolowanych z żywności i materiałów klinicznych pacjentów. Prątki w tej publikacji zostały znalezione na liściach szpinaku, brokule, grzybach leśnych, pieczarkach, rabarbarze i mieszankach sałat. Prawdopodobne jest bardziej, że źródłem obecności prątków MOTT na badanej żywności jest gleba, kurz lub woda wykorzystywana do podlewania [103–105].

WYSTĘPOWANIE PRĄTKÓW GRUŻLICY

Jak dotąd nie udowodniono, by woda mogła służyć jako źródło zakażeń prątkami gruźlicy lub trądu. Te gatunki bakterii nie zostały wyizolowane ze źródeł wodnych [106].

Intensywność szerzenia się gruźlicy w określonej populacji zależy od rozpowszechnienia zakażenia i stopnia zakaźności osób zakażonych prątkami, liczby i podatności osób, z którymi osoby zakażne mogą się kontaktować, częstotliwości i bliskości interakcji między osobami zakaźnymi i podatnymi, a także cech biologicznych samych szczepów *M. tuberculosis*. Znaczenie tych czynników w rozwoju chorobowości jest zróżnicowane zarówno na poziomie indywidualnym (np. gruźlica u osoby zakażonej wirusem HIV) jak i społecznym (np. dostępność metod diagnostycznych i jakość opieki medycznej). Czynniki środowiskowe, takie jak poziom zanieczyszczenia i wentylacja, mają bezpośredni wpływ na wymianę powietrza między ludźmi niezbędną do transmisji cząstek zakaźnych [107–109]. Zakaźność osoby prątkującej zależy od ciężkości przebiegu klinicznego choroby, gdyż osoby z ciężką gruźlicą płuc mogą emitować większą liczbę zakaźnych kropelek i wydalać je ze zwiększoną szybkością [106]. Tempo produkcji kropelek zakaźnych może zależeć od częstotliwości i intensywności kaszlu oraz ilości prątków w wydychanym powietrzu [110]. Duża bliskość i dłuższy czas kontaktu między źródłem zakaźnym, a podatnymi osobami zwiększa ryzyko przeniesienia. Opóźnienia w rozpoznaniu gruźlicy

lub rozpoczęciu odpowiedniego, swoistego leczenia utrudniają kontrolę nad występowaniem zakaźnej gruźlicy, a tym samym zwiększają prawdopodobieństwo dalszego przenoszenia i rozprzestrzeniania się gruźlicy w społeczności [106].

1.6. ZAKAŻENIE I ZACHOROWANIA NA MYKOBAKTARIOZĘ I GRUŻLICĘ

Prątki gruźlicy są patogenami ludzi i wielu zwierząt domowych i dziko żyjących. *M. bovis*, powoduje głównie gruźlicę u zwierząt: bawołów afrykańskich, pawianów, borsuków, żubrów, oposów, kotów, łosi, danieli, kóz, koni, antylop, marali, świń i dzików, góralek i fok [46][111]. Trąd jest chorobą przenoszoną przede wszystkim z człowieka na człowieka. Do czasu odkrycia w 1974 r. pancerników w Luizjanie z trądem w zaawansowanym stadium [112] uważano, że ludzie są jedynym rezerwuarem *M. leprae*. Stwierdzono również, że *M. leprae* zaraża szympany w Afryce [46]. Kilka gatunków prątków MOTT zostało wyizolowanych od zwierząt, ptaków i ryb. Należą do nich: kompleks *M. avium*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. paratuberculosis*, *M. simiae*, *M. fortuitum* i *M. smegmatis*. Większość prątków MOTT, które powodują choroby u ludzi i zwierząt, wykazywała w dotychczasowych obserwacjach bardzo niewielką zakaźność [113].

PATOMECHANIZM ZAKAŻENIA PRĄTKAMI

Komórki prątków po wtargnięciu do organizmu osobnika podatnego na zakażenie szybko dostają się do krwioobiegu. Odczyny morfologiczne na zakażenie prątkiem gruźlicy nie różnią się od odczynów powstających po zakażeniu innymi drobnoustrojami, a charakter zmian w gruźlicy zależy od wrażliwości układu siateczkowo-śródbłonowego i od tkanki, w której powstaje [114]. W przypadku zakażenia *M. tuberculosis* w narządach mięsistych przeważają zmiany wsteczne, aż do martwicy włącznie, w błonach śluzowych i w płucach zmiany zapalne. Zmiany zapalne mogą mieć charakter wysiękowy lub wytwórczy. W zmianach wysiękowych będących wczesnym odczynem na zakażenie prątkiem gruźlicy obserwujemy zmiany surowicze, włóknikowe lub mieszane [115]. W zmianach wytwórczych, powstaje ziarnina gruźlicza składająca się z komórek nabłonkowych i komórek olbrzymich Langhansa. Tworzy różnej wielkości ogniska lub gruzelki (guzki), które stanowią odczyn mezenchymalny zwany też sarkoidalnym. Pod wpływem chemioterapeutyków przeciwgruźliczych ziarnina ulega zmianom patomorfologicznym, którym towarzyszy występowanie dużej ilości komórek olbrzymich. Komórki ziarniny mogą ulec rozplynięciu bez pozostawienia śladu lub może dojść do powstania martwicy komórek i wydalania na zewnątrz enzymów proteolitycznych, wskutek czego powstaje martwica skrzepowa zwana serowaceniem. Zmiana taka przybiera postać guzka gruźliczego, wewnątrz którego mogą odkładać się sole wapnia. Masy martwicze mogą również ulegać rozmiękaniu.

Małe guzki czasem włóknieją. Komórki ziarniny gruźliczej są porozsuwane przez fibroblasty. Stopniowo komórki ziarniny zanikają, włókna stają się bardziej zbite i ulegają szkliwieniu, powstaje blizna [115]. Śladem po pierwszym umiejscowieniu się prątków jest ognisko pierwotne. W zakażeniu pierwotnym oprócz ogniska w płucach widzimy paciorkowato ułożone guzki gruźlicze wzdłuż przebiegu naczyń chłonnych oraz ogniska martwicy skrzepowej w węźle chłonnym we wnętrzu płuca [114]. Dalsze zmiany pierwotnej i popierwotnej gruźlicy w płucach mogą mieć różny zasięg rozwoju. Najmniejsze ognisko gruźliczego, wysiękowego zapalenia może zajmować pojedyncze pęcherzyki płucne, nieco większe gronko, jeszcze większe zrazik, a nawet segment lub płat. Obok zapalenia surowiczego występuje zapalenie włóknikowe z rozptywaniem wysięku lub włóknieniem. Małe ogniska zapalenia mogą ulec zwłóknieniu. Jeżeli zapalenie płuc wywołane jest przez dużą liczbę prątków gruźlicy, szybko dochodzi do martwicy tkanki płucnej i powstaje obraz serowatego zapalenia płuc. Małe ognisko serowate otacza pierścień ziarniny gruźliczej. Zejściem tych zmian są otorbione guzki martwicze. Jeżeli masy martwicze ulegają rozmiękczeniu, częściowo zostają wyksztuszone i powstają jamy gruźlicze. W efekcie terapii chemioterapeutykami przeciwgruźliczymi dochodzi do gojenia się jam gruźliczych [114,115].

Mimo podobieństw między patogenami, mykobakterioza płuc przebiega w części przypadków odmiennie niż gruźlica i może przybrać trzy różne postacie kliniczne [59,116,117].

Pierwsza z nich ma charakter bardzo zbliżony do gruźlicy i charakteryzuje się występowaniem jam, zwykle w górnych partiach płuc. Najczęściej postać ta jest mylnie rozpoznawana jako gruźlica przed dokonaniem pełnej identyfikacji prątków do gatunku. Drugą postacią zapalenia płuc wywoływanych przez prątki niegruźlicze MOTT (najbardziej charakterystyczna dla szczupłych kobiet w okresie menopauzy) jest zakażenie charakteryzujące się występowaniem rozstrzeni i guzków, zwykle zlokalizowanych w obrębie płata środkowego i języczka. Trzecia postać, o objawach zbliżonych do alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, polega na występowaniu zmian rozsianych i duszności po narażeniu na ekspozycję prątkami znajdującymi się w aerozolu wodnych w saunie, podczas kąpieli pod prysznicem lub w pomieszczeniu klimatyzowanym. Jest to postać najłagodniejsza, która zwykle ustępuje po ustaniu ekspozycji i na ogół nie wymaga leczenia, a jeżeli jest ono konieczne, to może trwać znacznie krócej niż leczenie innych postaci mykobakterioz [59,118–120].

ODPOWIEDŹ UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO NA ZAKAŻENIE PRĄTKAMI

W organizmie człowieka bakterie są zdolne do przeżycia wewnątrz komórek ludzkich, jak i poza nimi. W odporności przeciw bakteriom zewnątrzkomórkowym najważniejszą rolę odgrywa odpowiedź humoralna, układ dopełniacza oraz komórki żerne, natomiast wobec bakterii wewnątrzkomórkowych (a do takich należą prątki) uruchamiana jest odpowiedź komórkowa z udziałem makrofagów, komórek NK oraz limfocytów T cytotoksycznych i pomocniczych. Prątki niegruźlicze MOTT podobnie do *M. tuberculosis* są bakteriami wewnątrzkomórkowymi zdolnymi do wzrostu w ludzkich komórkach fagocytarnych. Przebadano na modelach zwierzęcych zdarzenia immunologiczne jakie występują w organizmie gospodarza po infekcji prątkami MOTT, jednak niewiele badań przeprowadzono na temat odpowiedzi immunologicznej w zakażeniu prątkami MOTT w ludzkich komórkach. W wielu badaniach wykazuje się podobieństwa w skutecznej odpowiedzi immunologicznej gospodarza przeciwko *M. tuberculosis* i *M. abscessus* w mysim modelu zakażenia [121][122], przewiduje się również, że u ludzi fagocytoza prątków MOTT przez komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi pęcherzykowe i komórki dendrytyczne przebiega podobnie jak w gruźlicy.

Mykobakterie po wnikięciu do organizmu przez błony śluzowe układu oddechowego i po przedostaniu się przez warstwę komórek nabłonka wnikają do makrofagów, w których przebywać mogą wiele tygodni [123]. W makrofagach namnażają się w wyspecjalizowanych obszarach fagosomalnych lub w cytozolu tych komórek. Główną niszą replikacji (miejscem namnażania komórek) prątków jest fagosom ludzkich makrofagów pęcherzykowych [124].

Makrofag zakażony prątkiem gruźlicy uwalnia liczne cytokiny, z których najważniejszymi są TNF α oraz interleukiny: IL-12, IL-18, IL-23 i IL-27. Pobudzają one inne komórki do produkcji INF γ [125]. Uwolnione chemokiny i TNF α powodują powstawanie nacieku zapalnego zawierającego limfocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne. Makrofagi i inne komórki żerne (w tym komórki dendrytyczne) mają zdolność przetwarzania antygenów i ich prezentacji limfocytom łącznie z antygenami zgodności tkankowej, cząsteczką CD1+ oraz dodatkowymi czynnikami pobudzającymi odpowiedź immunologiczną. Uczulone limfocyty odgrywają zasadniczą rolę w odporności przeciw prątkom gruźlicy. Najważniejsze w tym procesie są limfocyty CD4+ typu Th1, które wydzielają IFN γ i IL-2, uczulane są również limfocyty CD8+[126].

Mechanizm unikania odpowiedzi immunologicznej jest uwzględniany przy schematach terapeutycznych gruźlicy i mykobakteriozy. Z tego powodu wymaga się schematów co najmniej 6-miesięcznych w terapii gruźlicy i ponad 12 miesięcznych w mykobakteriozie. Antybiotyko-

terapia przeciwpłatkowa zabija ogromną większość bakterii w ciągu kilku dni, ale są subpopulacje „persistens”, które są w stanie przetrwać antybiotykoterapię. Nie jest jasne, czy te organizmy są w stanie stacjonarnej fazy wzrostu czy tylko namnażają się bardzo powoli. Nie jest też jasne, czy utrzymują się jako tak zwane „utajone” lub „uśpione” prątki, które pozostają w tkankach u około 90% osób, nie wykazujących objawów klinicznych gruźlicy. Bakterie te są ewidentnie kontrolowane przez układ immunologiczny, ale nie zabijane w toku odpowiedzi immunologicznej [127].

Należy zwracać uwagę na kliniczne znaczenia odporności komórkowej w kontrolowaniu zakażeń prątkami także MOTT u pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności. Zmniejszenie limfocytów T CD4 + zwiększa u tych osób ryzyko zakażeniem *M. tuberculosis* lub prątkami niegruźliczymi MOTT, zwłaszcza prątkami z kompleksu *M. avium* i *M. kansasii*. Mniej jasne jest, czy sam ludzki wirus niedoboru odporności (HIV) predysponuje osoby do infekcji prątkami niegruźliczymi, niezależnie od tego, czy wystąpi izolowana choroba płuc czy choroba rozsiana [128].

TRANSMISJA PRĄTKÓW

W przypadku prątków niegruźliczych MOTT do zakażenia dochodzi w wyniku kontaktu z bakteriami ze środowiska, na skutek inhalacji drobnoustroju przez kontakt z kroplami wody wodociągowej na przykład podczas korzystania z prysznica [129][130], inhalacji drobin kurzu czy pyłu. Uważa się, że zasadniczo nie występują zakażenia odzwierzęce ani między ludźmi. Wyjątkiem mogą być opisane w ostatnich latach w literaturze epizody transmisji *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* między chorymi na mukowiscydozę wskazujące na taką możliwość lub identyczne źródło zakażenia [131]. W przeciwieństwie do gruźlicy nie wykazano, aby bezobjawowe zakażenie prątkami MOTT przeszło w utajoną postać choroby i obecnie nie ma dowodów, aby bezobjawowe zakażenie miało związek z reaktywacją choroby [48,132]. Możliwe jest występowanie prątków niegruźliczych MOTT na skórze, błonach śluzowych ludzi bez objawów chorobowych, możemy nazwać to kolonizacją florą saprofityczną, czasową, pochodzącą z naszego otoczenia. Występowanie prątków niegruźliczych w materiale klinicznym takim jak plwocina, która nie jest materiałem pobieranym inwazyjnie, lecz pochodzi z obszarów anatomicznych zasiedlanych przez liczne gatunki bakterii, nie jest równoznaczne ze stwierdzeniem choroby wywołanej przez prątki MOTT.

Do zakażenia prątkami gruźlicy dochodzi najczęściej drogą wziewną [126]. Pierwotnie uważano, że w przypadku gruźlicy zarażanie odbywa się głównie w ramach kontaktów wewnątrz

gospodarstw domowych, szczególnie dotyczyło to dzieci poniżej 15 roku życia [133]. W społeczeństwach o dużym odsetku gruźlicy przenoszenie prątków jest bardziej prawdopodobne poza domem, w szkołach, w środkach transportu publicznego, miejscach pracy, zakładach opieki zdrowotnej, kopalniach i więzieniach [134–136]. Ryzyko zachorowania na gruźlicę prawdopodobnie wiąże się również z osobniczymi właściwościami makrofagów płucnych szczególnie ich aktywnością fagocytarną [125,126]. Gdy ma miejsce intensywny wzrost prątków wewnątrz komórek fagocytujących, dochodzi do ich rozpadu i uwolnienia licznych bakterii, a następnie rozsiewu prątków drogami krwionośnymi i chłonnymi [125]. Prątki znajdujące się w kropelkach wykrztuszanej płwociny unoszą się w powietrzu i wysychają, tworząc tak zwane „jądra kropelek”. Te małe zakaźne cząsteczki są wdychane przez człowieka do dróg oddechowych [125]. Najmniejsze zakażone cząstki o średnicy poniżej 5 µm mogą docierać do pęcherzyków płucnych [126]. Osoby z czynną gruźlicą płucną lub krtaniową wytwarzają kropelki zawierające *M. tuberculosis* poprzez kaszel, śpiew, krzyk, kichanie lub inne silne odruchy wydechowe, kaszel jest najbardziej skuteczną czynnością w wytwarzaniu zakaźnych aerozoli [137].

Zakaźność i czas jej trwania u osoby z gruźlicą zależą od czynników związanych z gospodarzem i czynników bakteryjnych. Wykrycie prątków w bezpośrednim badaniu mikroskopowym rozmazu płwociny oznacza wysoką zakaźność [133]. Jednak wynik ujemny rozmazu nie wyklucza zakaźności [137]. Wiąże się to z samym ograniczeniem metody rozmazu barwionego w kierunku prątków kwasoopornych oraz faktem, że szczególnie wśród osób zakażonych wirusem HIV, kobiet i dzieci uzyskiwane są ujemne rozmazy przy czynnej gruźlicy [133].

1.7. CZYNNIKI RYZYKA ZACHOROWANIA NA GRUŹLICĘ I MYKOBAKTERIOZĘ

Do wzrostu znaczenia prątków MOTT w chorobach człowieka przyczynia się szeroko pojęty postęp w medycynie obejmujący rozwój inwazyjnych procedur medycznych, terapii immunosupresyjnych, stosowanie szerokospektralnej antybiotykoterapii, doskonalenie leczenia chorób onkologicznych, wzrost liczby przeszczepień narządów. W efekcie tych zjawisk prowadzących do wydłużania życia człowieka ma miejsce wzrost liczby osób z chorobami przewlekłymi i zaburzeniami odporności. Wykazano już, że u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami podawanymi doustnie i wżewnie czy antagonistami czynników martwicy nowotworów (TNF – *tumor necrosis factor*), lekami immunosupresyjnymi stosowanymi po przeszczepieniach narządów i w terapii antynowotworowej wzrasta ryzyko zakażenia prątkami niegruźliczymi MOTT

[62]. Także za zmiany w epidemiologii prątków MOTT odpowiadają czynniki środowiskowe: wzrost zanieczyszczeń, urbanizacja miejsc zamieszkania, wzrost temperatury powietrza i wód powierzchniowych [62,138–144].

Na podstawie przeglądu literatury do czynników ryzyka zakażenia prątkami gruźlicy i prątkami niegruźliczymi można obecnie zaliczyć:

- czynniki demograficzne i środowiskowe (płeć, wiek pacjentów, niską masę ciała [75], starzenie się społeczeństwa [138], warunki życia i pracy [145]),
- inne przewlekłe choroby płuc (rozstrzenie oskrzeli [146], przewlekła obturacyjna choroba płuc [147–149], astma [149], gruźlica w wywiadzie [147]),
- zaburzenia odporności (reumatoidalne zapalenie stawów [150], leczenie kortykosteroidami wziewnymi i doustnymi [148], zakażenie wirusem HIV [151], choroby nowotworowe [152] [149], przewlekłe choroby nerek [149]),
- czynne uzależnienie od palenia tytoniu (nikotynizm) trwające lub w wywiadzie oraz alkoholizm [149].

CZYNNIKI DEMOGRAFICZNE

Część autorów sugeruje, że niedożywienie, szczególnie niski wskaźnik masy ciała (BMI ang. *body mass index*), może prowadzić do wtórnej dysfunkcji immunologicznej, która zwiększa podatność gospodarza na infekcje [153,154], a ponadto przyczynia się do bardziej niekorzystnego przebiegu klinicznego choroby podstawowej. Upośledzenie stanu odżywienia zmniejsza wydolność oddechową, wpływa niekorzystnie na pracę mięśni oddechowych, wentylację mechaniczną i wymianę gazową, upośledza mechanizmy obronne chroniące przed infekcją i utrwała nieprawidłowości metaboliczne i hormonalne także sprzyjające rozwojowi zakażenia. Zwrócono uwagę na znaczenie leptyny jako czynnika regulującego odpowiedź immunologiczną [155]. Zaobserwowano, że dieta bogata w cholesterol przyspieszała tempo eliminacji prątków z płuc u pacjentów z gruźlicą płucną [156]. W wieloośrodkowym badaniu kohortowym w Chinach Leung i wsp. wykazali, że otyłość i nadwaga są związane ze znacznie niższym ryzykiem aktywnej gruźlicy. W szczególności zauważono 10% zmniejszenie ryzyka aktywnej gruźlicy dla każdej zmiany jednostkowej BMI powyżej 18,5. Takich badań nie przeprowadzono do tej pory wśród pacjentów z zakażeniem prątkami niegruźliczymi MOTT [157].

Liczne badania epidemiologiczne nad częstością izolacji prątków MOTT wskazują różnice w odniesieniu do płci pacjentów. Większość badań wskazuje przewagę zakażeń prątkami MOTT wśród kobiet [74,140,158]. Prevots i wsp. przeprowadzili w latach 2004-2006 dużą populacyjną ocenę trendów izolacji prątków MOTT w USA, stosując kryteria mikrobiologiczne American

Thoracic Society (ATS). Wykazali, że częstość występowania prątków MOTT była 1,1–1,6-krotnie wyższa wśród kobiet w porównaniu do mężczyzn w różnych regionach USA [158]. W dużym badaniu populacyjnym w Europie przeprowadzonym przez grupę współpracującą z NTM-NET (*NTM-Network European Trials Group*), zwiększoną częstość występowania prątków MOTT wykazano także dla kobiet [159]. Badania prowadzone w populacjach pacjentów z izolacją prątków MOTT wskazują na rolę budowy ciała w nabyciu zakażenia prątkami MOTT (charakterystyczny morfo-typ, wady postawy np. skolioza, klatka piersiowa lejkowata i inne nieprawidłowości w budowie klatki piersiowej) [75,160]. Dane sugerują, że istnieją przekonujące dowody na predyspozycje starszych kobiet o smukłej budowie ciała do nabycia zakażenia prątkami MOTT [161]. W pracy opublikowanej przez Chana i Isemana dokonano przeglądu znaczenia hormonów płciowych w modulowaniu mechanizmu odpowiedzi wobec prątków MOTT. Autorzy ci przedstawiają hipotezę, że hormony takie jak hormon luteinizujący (LH) i estrogen mogą przyczyniać się do zmiany poziomu leptyny i adiponektyny, co z kolei może zmieniać ekspresję cytokin i chemokin (IL-10, TGF- β) przyczyniając się tym do większej podatności na zakażenia prątkami MOTT [162,163].

Ryzyko narażenia na zachorowanie na gruźlicę może również zależeć od zachowań społecznych. Życie lub praca w warunkach podwyższonego narażenia na kontakt z chorym na gruźlicę, przełudnienie i słaba wentylacja zwiększają ryzyko nabycia gruźlicy [164]. Niedożywienie zwiększa podatność na choroby, ograniczenia dochodów mogą ograniczyć korzystanie z usług opieki zdrowotnej [165,166]. Innymi determinantami społecznoekonomicznymi ryzyka gruźlicy są przełudnienie, warunki mieszkaniowe lub deprywacja ekonomiczna [167,168]. Istnieje wyraźny związek między stopniem niedożywienia, a ryzykiem zachorowania na gruźlicę [169].

Migracja wskazywana jest jako czynnik ryzyka gruźlicy, szczególnie wśród migrantów pochodzących z krajów o dużej zachorowalności na gruźlicę. Osoby stosujące narkotyki dożylnie mają większe ryzyko zachorowania na gruźlicę i jest to związane z bezdomnością, pobytem w więzieniu, zakażeniem wirusem HIV i niedożywieniem. Napotykają także bariery w opiece zdrowotnej z powodu złego postrzegania ich choroby [170,171].

INNE CHOROBY PŁUC

Zakażenie prątkami niegruźliczymi jest przez wielu autorów wiązane z przewlekłymi chorobami płuc w tym głównie z rozstrzeniami oskrzeli, POChP czy astmą. W pracach Tanaka z 1997, Jeong z 2004 i Koh z 2005 u prawie połowy pacjentów, u których w badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT – ang. *high-resolution computer tomography*)

stwierdzono liczne małe guzki (czasem jamy lub wnęki) w połączeniu z rozproszonymi rozstrzeniami oskrzeli rozpoznano mykobakteriozę płucną związaną z rozstrzeniami oskrzeli [172–174]. Taki obraz określano jako guzkową chorobę oskrzeli (ang. *nodular bronchiectatic disease*) [144].

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) staje się trzecią co do częstości przyczyną śmierci ludzi na świecie po chorobach serca i udarach mózgu. Istnieje coraz więcej dowodów na współzależność w zachorowaniach na POChP i gruźlicę [175]. Światowa Organizacja Zdrowia WHO przewiduje w nadchodzących dziesięcioleciach wzrost liczby przypadków POChP, co rodzi wiele obaw w aspekcie kontroli gruźlicy [176]. Wiele dowodów wydaje się wskazywać na dwukierunkową zależność między POChP i gruźlicą, gdzie każda z nich może działać jako niezależny czynnik ryzyka dla drugiej. Ma to istotne implikacje dla odpowiedniego długoterminowego leczenia gruźlicy i POChP. Upośledzenie funkcji wrodzonego układu odpornościowego i leczenie kortykosteroidami u pacjentów z POChP może zwiększać ryzyko wystąpienia gruźlicy. Odwrotnie też patologia płuc podczas gruźlicy może zwiększać podatność na dalszy rozwój POChP, nawet po zakończeniu skutecznego leczenia gruźlicy [175]. U pacjentów z POChP ryzyko zachorowania na gruźlicę jest 3-krotnie wyższe niż u osób z grup kontrolnych [177]. Leczenie POChP dużymi dawkami kortykosterydów wziewnych jest istotnym czynnikiem rozwinięcia się zakażenia prątkiem gruźlicy [175]. Kortykosterydoterapia jest również istotnym czynnikiem rozwoju mykobakteriozy szczególnie u pacjentów długo leczonych z powodu zaostrzenia POChP [178]. Andrejaka i wsp w swoich badaniach prowadzonych wśród pacjentów z POChP i zakażonych prątkami niegruźliczymi wykazali większą zachorowalność na mykobakteriozę u pacjentów z POChP poddawanych długotrwałej sterydoterapii wziewnej wobec pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego bez takiej terapii [147]. Pacjenci, u których izolowano prątki niegruźlicze MOTT z gatunków *M. avium* complex, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* i *M. kansasii*, w przebiegu POChP byli 2 razy bardziej narażeni na zaostrzenie POChP przynajmniej raz w roku w porównaniu do pacjentów z POChP, u których nie izolowano prątków MOTT [179]. Gruźlica płuc może prowadzić do przebudowy architektury płuc, co może objawiać się rozległym zwłóknieniem, tworzeniem jam, rozstrzeniami oskrzeli, zwężeniem oskrzeli lub zniszczeniem miąższu płuc [180,181]. Uszkodzenie strukturalne płuc prowadzące do ograniczenia przepływu powietrza występujące podczas epizodów aktywnej gruźlicy płuc jest istotnym czynnikiem chorobotwórczości w późniejszym rozwoju POChP [175,182]. POChP jest chorobą wieloskładnikową, która obejmuje zaburzenia błon śluzowych, zapalenie dróg oddechowych i zmiany strukturalne w płucach [183]. Ponadto

upośledzenie wrodzonej obrony płuc, w tym funkcjonalności klirensu śluzowo-rzęskowego w POChP ułatwia infekcję bakteryjną dolnych dróg oddechowych w tym prątkami MOTT [184].

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, rozwijającą się w wyniku nadreaktywności oskrzeli z okresowo występującym ich skurczem. Astma dotyka ludzi w każdym wieku i często zaczyna się w dzieciństwie [185]. Działanie przeciwzapalne terapii z użyciem wziewnych kortykosteroidów u chorych na astmę zostało dobrze udokumentowane, a prawie wszystkie wytyczne postępowania w astmie, w tym *Global Initiative for Astma*, zalecają stosowanie wziewnych kortykosteroidów jako terapii pierwszego rzutu u wszystkich pacjentów z astmą [185]. Istnieje kilka mechanizmów, które mogą potencjalnie zwiększyć ryzyko zakażenia prątkami MOTT u pacjentów z astmą. Po pierwsze, leczenie nie tylko wziewnymi, ale także ogólnoustrojowymi kortykosteroidami może być ważnym czynnikiem ryzyka zakażenia prątkami MOTT. Zastosowanie wziewnych kortykosteroidów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zapalenia płuc u pacjentów z POChP [186–188], a podobne zjawisko może być związane z zakażeniami prątkami MOTT u pacjentów z astmą. W badaniu O'Byrne i wsp. z 2011 nie wykazano związku stosowania wziewnych kortykosteroidów z ryzykiem zapalenia płuc u pacjentów z astmą [189]. Fritsche i wsp. w 2011r. przedstawili analizę ponad 2 letniej obserwacji 22 pacjentów z ciężką astmą, w której prawie połowa pacjentów rozwinęła zakażenie prątkami niegruźliczymi MOTT. Autorzy podkreślają, że zmiany w płucach, jakie zachodzą u pacjentów z astmą mogą być czynnikiem ryzyka rozwoju mykobakteriozy [190].

PALENIE TYTONIU

Ponad 1,1 miliarda ludzi na całym świecie pali tytoń według danych Światowa Organizacja Zdrowia WHO z 2015r. [191]. Około 80% palaczy na świecie mieszka w krajach o niskim i średnim dochodzie. U osób dorosłych bierne palenie powoduje poważne choroby sercowo-naczyniowe i oddechowe, w tym chorobę wieńcową serca i raka płuc, a u kobiet w ciąży powikłania ciąży i niską masę urodzeniową dzieci. Bierne palenie powoduje ponad 1,2 miliona przedwczesnych zgonów rocznie [191]. Nadal trwają badania nad powiązaniem palenia papierosów z rozwojem cukrzycy, reumatoidalnego zapalenia stawów i raka jelita oraz upośledzeniem reakcji zapalnej i mechanizmów odpornościowych [191].

W oparciu o wyniki wielu badań palenie papierosów jest uznanym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworów niezależnie od typu histologicznego oraz gruźlicy [192][193]. Palenie od dawna uważano za potencjalny czynnik ryzyka zgonu z powodu gruźlicy, potwierdziły to duże badania kliniczne i badania populacyjne [194][195][196–200]. Analiza WHO z 2010r. o roli czynników ryzyka i uwarunkowań społecznych w walce z globalną epidemią gruźlicy wykazała, że w 22

krajach, których dotyczy 80% globalne obciążenie gruźlicą, 23% przypadków można przypisać jako ściśle związanemu z paleniem tytoniu. Szczególnie wysokie ryzyko odnotowuje się dla populacji palącej w Chinach i Indiach [201].

W 1963r. Lewis i Chamberlain w Londynie prowadzili badanie kontrolne w celu ustalenia wpływu spożycia alkoholu i palenia papierosów na rozwój gruźlicy u mężczyzn. Pacjenci z zakażeniami MOTT posłużyli jako grupa kontrolna. W badaniu tym wykazano, że chorzy na gruźlicę częściej palili papierosy, ale ostatecznie nie udało się autorom wykazać bezpośredniego związku gruźlicy ani mykobakteriozy z paleniem papierosów [202].

Czy spalanie innych roślin niż liści tytoniu w formie papierosów również może być czynnikiem ryzyka gruźlicy i mykobakteriozy? W odpowiedzi na to pytanie Thu i wsp. w 2013r. przedstawili opis przypadków gruźlicy u pacjentów palących marihuanę za pomocą fajki lub bongu. Wskazali na sześciokrotnie większe ryzyko zakażenia prątkami gruźlicy u pacjentów palących marihuanę, dzielących się bongiem. Uważają, że palenie marihuany należy uznać za czynnik ryzyka nabycia gruźlicy [203].

ALKOHOLIZM

Spożywanie alkoholu jest głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia, wątroby i trzustki a badania łączą jego nadmierne spożycie z 60 ostrymi i przewlekłymi chorobami [204,205]. W 2016r. według danych WHO 32,5% osób na świecie piło alkohol. 25% kobiet i 39% mężczyzn to osoby pijące. Odsetki te odpowiadają około 2,4 miliardowi osób na całym świecie, które są osobami pijącymi alkohol [206].

Ważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy jest spożywanie alkoholu, szczególnie duże spożycie. Metaanaliza przeprowadzona przez Lönnroth i wsp., która obejmowała badania opublikowane do 2007 r., wskazała, że spożywanie alkoholu powyżej 40 g etanolu dziennie lub diagnoza nadmiernego spożywania alkoholu powodowała prawie trzykrotny wzrost ryzyka gruźlicy. Na podstawie tej metaanalizy oszacowano, że spożycie alkoholu odpowiada za około 10% wszystkich przypadków gruźlicy i zgonów z powodu gruźlicy [205][207].

Według badań Francisco i wsp. wśród pacjentów z gruźlicą najwięcej alkoholu spożywali młodszy mężczyźni, pili więcej niż 38g czystego etanolu dziennie. Autorzy ci nie stwierdzili istotnego związku między spożywaniem alkoholu a gruźlicą u kobiet. Może to wynikać z niewielkiego odsetka kobiet spożywających alkohol w populacji objętej badaniem [208].

Przewlekłe spożywanie alkoholu niekorzystnie moduluje funkcje wszystkich trzech populacji limfocytów: komórek NK, limfocytów T i limfocytów B. Spożywanie alkoholu u myszy

zmniejsza zdolność zabijania komórek NK in vitro w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi nie narażonymi na alkohol [209]. Osoby nadużywające alkohol często mają zmniejszoną liczbę limfocytów, zmiany w liczbie komórek T, zmniejszoną odpowiedź na substancje stymulujące podział komórek oraz upośledzone reakcje nadwrażliwości typu opóźnionego [74,210–212]. Przewlekłe spożywanie alkoholu zakłóca prawidłową prezentację antygenów pochodzących od patogenu, co jest wymagane do aktywacji limfocytów T i B [213]. Limfocyty T ekspozycje na alkohol mają zmniejszoną zdolność do wytwarzania IFN- γ [214]. Myszy karmione alkoholem zakażone prątkami gruźlicy wykazują zmniejszoną liczbę dwóch głównych populacji limfocytów T (T CD4 + i CD8 +), a także zmniejszoną proliferację tych komórek w porównaniu z myszami kontrolnymi [215].

Nadmierne spożywanie alkoholu podawane jest również jako czynnik ryzyka w chorobach wywoływanych przez prątki MOTT, ale jako czynnik współistniejący. Maliwan N i wsp. analizując chorych z zakażeniami *M. kansasii* wskazał alkoholizm jako jeden z czynników trudności w leczeniu pacjentów ze względów na brak sumienności w przyjmowaniu leków i wykonywaniu badań kontrolnych [216].

ZABURZENIA ODPORNOŚCI O RÓŻNEJ ETIOLOGII

ZAKAŻENIA WIRUSEM HIV, AIDS

W 2018r. według danych WHO na świecie żyło 37,9 miliona ludzi zarażonych wirusem HIV. W tym samym roku 770 000 zmarło z powodu chorób związanych z zakażeniami wirusem HIV [217].-Zakażenie HIV jest najsilniejszym znanym czynnikiem ryzyka rozwoju aktywnej gruźlicy, która jest również najczęstszą chorobą wśród pacjentów zakażonych HIV [218]. Osoby zakażone wirusem HIV są 20-30 razy bardziej narażeni na rozwój aktywnej formy gruźlicy, niż osoby HIV-ujemne. Wystąpienie obu chorób równocześnie przyczynia się do znacznie większej śmiertelności w tej grupie pacjentów [218,219].

Główną cechą immunosupresji u pacjentów z AIDS jest utrata limfocytów T CD4 + we krwi, tkankach limfatycznych i błonie śluzowej, co równocześnie jest głównym czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju gruźlicy [220]. Podatność na gruźlicę wzrasta jednak już wkrótce po zakażeniu wirusem HIV, na długo przed zmniejszeniem się liczby limfocytów T CD4 + poniżej 500 komórek / μ l [221]. Mechanizmy leżące u podstaw zwiększonej podatności osób zakażonych HIV na aktywną gruźlicę muszą więc wykraczać poza spadek limfocytów T CD4+ [221,222]. Komórki T CD8 + odgrywają istotną rolę w kontroli utajonej gruźlicy [223,224].

Zakłócona funkcja komórek T CD8 + u osób zakażonych wirusem HIV może wystąpić z powodu bezpośredniej dysfunkcji tych komórek lub z powodu zniesionej aktywności komórek T CD4 + w tym utraty komórek T CD4 + specyficznych dla zwalczania *M. tuberculosis* [225].

Znaczenie prątków niegruźliczych MOTT jako patogenów oportunistycznych, szczególnie z kompleksu *M. avium*, u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV, zostało zauważone na początku epidemii AIDS. Oprócz kompleksu *M. avium* wiele innych niegruźliczych prątków MOTT uznano za oportunistyczne patogeny, niektóre z nich są częściej spotykane (np. *M. kansasii*) niż inne (*M. haemophilum* i *M. genevense*) [226]. Przed rozwojem epidemii zakażeń wirusem HIV prątki MOTT były kojarzone wyłącznie z przewlekłymi chorobami płuc. Ogólnoustrojowe zakażenie MOTT u chorych zakażonych HIV, w okresie zaawansowanych symptomów AIDS objawia się klinicznie głównie gorączką wyniszczeniem i biegunką. U immunoniekompentnego gospodarza na skutek utraty kontroli nad infekcją w naciekach ziarniniakowych dochodzi do uogólnionego zakażenia całego układu siateczkowo-śródbłonkowego. Narządy bogate w histiocyty, takie jak wątroba, śledziona, węzły chłonne i szpik kostny zawierają makrofagi, wypełnione prątkami. Pacjenci z rozsianą mykobakteriozą będący w głębokiej immunosupresji, zagrożeni są dużym ryzykiem śmierci [226].

CHOROBY NOWOTWOROWE

Nowotwory są główną przyczyną zgonów ludzi na całym świecie. Szacuje się, że w 2015 r. na świecie wystąpiło 14,1 miliona nowych zachorowań na nowotwory złośliwe, w 2019 w USA prognozuje się rozpoznanie 1,7 miliona nowych przypadków nowotworów, z czego 13% dotyczyć będzie płuc [227,228]. Chorzy na nowotwory złośliwe mają wyższe ryzyko zachorowalności i umieralności na choroby zakaźne, co może wynikać z dysfunkcji immunologicznej związanej z chorobą lub immunosupresyjnym skutkiem chemioterapii [228,229]. Yi-Ming Che i wsp. w opracowaniu populacyjnym z 2019r. badającym ryzyko nabycia gruźlicy i mykobakteriozy przez pacjentów z nowotworem złośliwym podkreślają wyższe zagrożenie mykobakteriozą niż gruźlicą w tej grupie pacjentów. Młodszy pacjenci z nowotworem układu krwiotwórczego mieli wyższe ryzyko rozwoju zakażenia prątkami MOTT. Do zakażenia najczęściej dochodziło w okresie powyżej 1 roku od zdiagnozowania nowotworu. Po analizie wielu zmierzonych stwierdzono 1,84-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na gruźlicę u pacjentów z chorobą nowotworową w porównaniu z grupą kontrolną. Dolne drogi oddechowe były najczęstszym miejscem inwazyjnej gruźlicy wśród pacjentów z rakiem. Jako czynniki ryzyka rozwoju zakażenia prątkami pacjentów z nowotworem złośliwym wskazywane są wiek i płeć. Wiek

zaawansowany >65 lat i płeć męska stanowiły czynnik ryzyka tylko dla zakażeń prątkami gruźlicy, nie potwierdzono ich znaczenia dla chorych z mykobakteriozą [230].

CUKRZYCA

Cukrzyca jest kolejnym ważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy. Związek między gruźlicą a cukrzycą był dobrze znany i badany już w pierwszej połowie XX wieku, ale nieco zapomniany wraz z wprowadzeniem powszechnie dostępnego, skutecznego leczenia obu chorób [231]. W ostatnich dziesięcioleciach zauważalny jest stały globalny wzrost liczby zachorowań na cukrzycę, co oznaczać może potencjalny wzrost liczby przypadków gruźlicy. Obecnie szacuje się, że na świecie choruje na cukrzycę 422 mln osób [232]. Około 90% tych przypadków to cukrzyca typu drugiego, oczekuje się, że liczba osób z tym typem cukrzycy wzrośnie o ponad 50% w nadchodzących 20 latach. Cukrzyca typu drugiego wiąże się z około trzykrotnie większym ryzykiem rozwoju aktywnej gruźlicy [233]. Cukrzyca typu drugiego insulinooporna stanowi globalnie 90% przypadków cukrzycy, szacuje się, że 15% obciążenia gruźlicą na świecie można obecnie powiązać etiologicznie z tą postacią cukrzycy [234]. Cukrzyca typu 1 rozwijająca się na podłożu mechanizmów autoimmunizacji również wiąże się z podatnością na gruźlicę [235]. U pacjentów z cukrzycą typu drugiego odnotowuje się zmiany mechanizmów wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej podczas zakażenia prątkami gruźlicy [236]. Może to odbywać się na poziomie regulowania przewlekłej reakcji zapalnej [237]. U osób bez wcześniejszego kontaktu z prątkami gruźlicy funkcja makrofagów jest zmieniana w przebiegu cukrzycy. Zmiany te dotyczą zmniejszonej aktywności fagocytarnej i chemotaktycznej makrofagów [238–240]. Martinez i Kornfeld w publikacji z 2014r. wysunęli hipotezy, że u pacjentów z cukrzycą makrofagi płucne zakażone prątkiem gruźlicy prezentują zaburzenia w wysyłaniu sygnałów do rekrutacji limfocytów oraz, że istnieje bariera dla migracji leukocytów do przestrzeni powietrznej płuc [241]. Shitrit D. i wsp. porównując czynniki ryzyka zakażeń *M. kansasii* i *M. simiae* wykazali większą częstotliwość zakażeń powodowanych przez *M. simiae* u cukrzyków niż u *M. kansasii* [242]. Wielu autorów w analizie czynników ryzyka mykobakteriozy analizuje cukrzycę jako czynnik ryzyka tej choroby.

1.8. DIAGNOSTYKA ZAKAŻEŃ PRĄTKAMI

W większości przypadków pierwotne zakażenie prątkami gruźlicy przebiega bezobjawowo. Prątki pozostają jednak w gruzelkach w wielu narządach i w niekorzystnych warunkach mogą zostać reaktywowane. W ciągu życia tylko 5-10% zakażonych pacjentów choruje na gruźlicę

[243]. Do objawów ogólnoustrojowych gruźlicy należą (niezależnie od lokalizacji zmian): podwyższona temperatura ciała, utrata apetytu, utrata masy ciała, nocne poty, ogólne złe samopoczucie [243].

Objawy płucne to przewlekły kaszel (początkowo suchy, następnie wilgotny z odkrztuszaniem śluzu lub ropnej wydzieliny), czasami krwioplucie, duszność w zaawansowanych postaciach, jako wyraz niewydolności oddechowej [244]. Gruźlica pozapłucna: zwykle rozwija się kilka miesięcy po pierwotnej infekcji. Zakażenie może być zlokalizowane w różnych miejscach. Najczęściej jest to zakażenie opłucnej lub węzłów chłonnych. Rozróżniamy również gruźlicę układu moczowo-płciowego, kości i stawów, centralnego układu nerwowego, żołądkowo-jelitowego i skóry [243,245–252]. Gruźlica aktywna to typowa postać zakażenia *M. tuberculosis* z charakterystycznymi zmianami w badaniu radiograficznym klatki piersiowej i stwierdzonymi prątkami w badaniu mikrobiologicznym.

Gruźlica utajona to domniemane zakażenie *M. tuberculosis* przejawiające się dodatnim odczynem tuberkulinowym lub dodatnim wynikiem testu opartego o wydzielanie interferonu γ [243].

Objawy zakażenia układu oddechowego niegruźliczymi prątkami są podobne do zakażenia prątkiem gruźlicy i obejmują zmęczenie, duszność i sporadyczne krwioplucie oraz gorączkę i utratę masy ciała występujące ze zmienną częstością. Wskazuje się na duże podobieństwo np. objawów zakażenia *M. kansasii* do gruźlicy [43,243].

1.9. ROZPOZNANIE MYKOBAKTERIOZY

Rozpoznanie mykobakteriozy uwzględnia kryteria kliniczne i mikrobiologiczne [129]. Kryteria kliniczne to objawy ze strony układu oddechowego: zmiany naciekowe z rozpadem, guzki, masy guzków widoczne w badaniu obrazowym klatki piersiowej RTG lub wieloogniskowe zmiany w oskrzelach z wieloma małymi guzkami w badaniu tomografii HRCT oraz wykluczenie innych chorób. Aby potwierdzić mikrobiologiczne rozpoznanie zakażenia prątkami niegruźliczymi MOTT należy uzyskać: dodatnie wyniki posiewu, co najmniej 2 oddzielnie pobranych próbek plwociny, lub dodatni wynik posiewu, co najmniej 1 badania popłuczyn oskrzelowych lub płynu pobranego podczas płukania oskrzelowo-pęcherzykowego, lub biopłaty płuca pobrane metodą biopsji przezoskrzelowej lub innej ze zmianami histopatologicznymi wskazującymi na udział prątków w procesie chorobowym (zapalenie ziarniniakowe lub obecności prątków kwasoopornych), z którego wyhodowano prątki niegruźlicze, lub biopłaty płuca pobrane metodą biopsji przezoskrzelowej lub innej ze zmianami histopatologicznymi wskazującymi na

udział prątków w procesie chorobowym (zapalenie ziarniniakowe lub obecności prątków kwasoopornych) i dodatni posiew jednej lub więcej próbek płwociny lub popłuczyn oskrzelowych w kierunku prątków niegruźliczych [129,243].

1.10. DIAGNOSTYKA RADIOLOGICZNA GRUŹLICY I MYKOBAKTERIOZY

W gruźlicy pierwotnej płuc występują zmiany o charakterze zagęszczeń, najczęściej w środkowych i dolnych płatach płucnych z powiększeniem węzłów chłonnych wnek i przytchawiczych [253]. W gruźlicy popierwotnej płuc zagęszczenia pojawiają się głównie w segmentach szczytowych i tylnych górnych płatów płuc oraz w segmentach górnych płatów dolnych. Charakterystyczną cechą gruźlicy popierwotnej to powstawanie jam i brak powiększonych węzłów chłonnych [285]. Zwężenie oskrzeli obserwuje się u 20–40% pacjentów z aktywną gruźlicą i najlepiej to można dostrzec w badaniu tomografii komputerowej, która zwykle wykazuje zwężenie długich odcinków z nieregularnym pogrubieniem ścian, niedrożnością światła i uciskiem zewnętrznym [255][256]. Poszerzenie opłucnej - wysięk opłucnowy występuje najczęściej w pierwotnej gruźlicy, ale obserwuje się go u około 18% pacjentów z popierwotną gruźlicą. W przebiegu choroby opłucna może się pogrubiać, co może sprzyjać tworzeniu się ropniaków gruźliczych i przetoki oskrzelowo-opłucnej. Mogą pozostać resztkowe pogrubienie opłucnej i zwapnienia [256].

Obraz radiologiczny zakażeń płuc prątkami niegruźliczymi MOTT jest zróżnicowany. Zmiany w obrazie radiologicznym obejmują: postać klasyczną przypominającą gruźlicę, z licznymi drobnymi guzkami i rozstrzeniami oskrzeli rozpoznawaną najczęściej u starszych kobiet o smukłej budowie ciała. Kolejna postać to przypominająca w badaniu obrazowym alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, wywołana zwykle ekspozycją na *M. avium* oraz postać pojedynczego guzka lub kilku guzków [243,257–260]. Objawy kliniczne i radiologiczne klasycznej postaci mykobakteriozy są dość podobne do objawów gruźlicy popierwotnej. Ta postać choroby występuje częściej u starszych białych mężczyzn z przewlekłą chorobą płuc (np. POChP). Typowe nieprawidłowości stwierdzone w radiogramie klatki piersiowej obejmują zmiany jamiste górnego płata i śródoskrzelowe, niedodmę i pogrubienie opłucnej. W porównaniu z gruźlicą popierwotną choroba postępuje wolniej, a jamy w płucach częściej są mniejsze lub cienkościenne [257,259,261,262]. Diagnostyka obrazowa mykobakteriozy wymaga często wykonania badania TKHR w celu jednoznacznego zdefiniowania zaobserwowanych zmian oraz monitorowania wolno postępujących zmian i różnicowania nie tylko z gruźlicą, ale również z innymi przewlekłymi chorobami płuc.

1.11. DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA I MIKROBIOLOGICZNA

Badania laboratoryjne mają na celu ocenę wykładników stanu zapalnego pacjenta, analizę homeostazy organizmu, wydolności narządów. Mogą być przydatne w różnicowaniu objawów klinicznych z innymi chorobami zakaźnymi i przewlekłymi pacjenta [243].

Badania mikrobiologiczne są niezbędnym elementem diagnostyki gruźlicy i mykobakteriozy. Najważniejszym etapem diagnostyki mikrobiologicznej jest pobieranie materiałów. Ten etap wpływa na wszystkie kolejne etapy diagnostyczne i decyzje terapeutyczne. W diagnostyce mikrobiologicznej mykobakterioz, jak i gruźlicy materiałami diagnostycznymi pochodzącymi z układu oddechowego są płwocina, popłuczyny żołądkowe (głównie u dzieci i osób nie odkrztuszających), popłuczyny oskrzelowe z bronchofiberoskopii, aspirat oskrzelowy. W diagnostyce zakażeń pozapłucnych do diagnostyki wykorzystuje się płyn opłucnowy, płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn stawowy, mocz, krew lub biopsaty tkanek. W przypadku zakażenia pozapłucnego materiał powinien być pobierany adekwatnie do miejsca, w którym podejrzewane jest zakażenie.

W pracowni diagnostyki prątka każdy materiał, w którym może występować flora towarzysząca należy poddać wstępnemu przygotowaniu przez dekontaminację i homogenizację stosując metodę Kubicy lub Petrofa [263]. Jest to istotny etap badania mikrobiologicznego, od którego zależy jakość próbki poddawanej posiewowi, ale też na tym etapie eliminuje się zanieczyszczenia florą nieswoistą hodowli prątka uniemożliwiające dalszą diagnostykę.

Pierwszym etapem analizy materiału pobranego od chorego jest wykonanie rozmazu do badania mikroskopowego. Preparat po wybarwieniu metodą Ziehl–Neelsena podlega ocenie na występowanie kwasoopornych komórek prątków. Jest to badanie pozwalające na szybkie uzyskanie wyniku, jest ono jednak obarczone zarówno możliwością uzyskania wyniku fałszywie ujemnego, jak i fałszywie dodatniego. Wymaga dużego doświadczenia diagnosty laboratoryjnego [264].

Do mikrobiologicznego potwierdzenia rozpoznania gruźlicy, jak i mykobakterioz wymagane jest wyhodowanie prątków. Pozwala to na pełną identyfikację gatunkową oraz oznaczenie lekowrażliwości [43]. Metody konwencjonalne wymagają wykonania posiewu próbki badanego materiału na podłoża stałe. Podstawowym podłożem wykorzystywanym w diagnostyce prątków jest podłoże Loewensteina-Jensena. W trakcie inkubacji obserwowana jest szybkość wzrostu kolonii oraz ich zdolność do tworzenia pigmentu [264]. Czas oczekiwania na wynik posiewu to okres do 10 tygodni, jednak przy materiale wysokoprątkowym możemy uzyskać wzrost *M. tuberculosis* po okresie 2-6 tygodni, wzrost prątków atypowe możliwy jest do zaobserwowania

już po kilku dniach – szybko-rosnące lub wolno-rosnące pod koniec okresu 10-tygodniowej inkubacji. W przypadku niektórych prątków niegruźliczych wymagane jest obniżenie temperatury wzrostu z standardowych 37°C do 25°C, czego standardowe procedury posiewów w kierunku prątków nie obejmują.

W Polsce ogólnie uznaną i szeroko rozpowszechnioną metodą modyfikującą posiew na podłoża stałe w celu zwiększenia czułości i skrócenia czasu oczekiwania na wynik jest metoda MGIT (ang. *Mycobacteria Growth Indicator Tube*). Posiew wykonywany jest do pożywki płynnej Middlebrooka 7H9 z odczynnikiem fluorescencyjnym reagującym na obniżanie się poziomu tlenu w pożywce, zachodzącym w czasie namnażania się prątków. Wynik dodatni uzyskuje się po 7-8 dniach inkubacji, a maksymalny czas inkubacji prób to 42 dni [264].

Po wyhodowaniu kolonii prątków potwierdzonych badaniem kwasooporności w preparacie barwionym metodą Ziehl–Neelsena przeprowadza się identyfikację gatunkową szczepu. W laboratoriach rutynowych identyfikuje się szczepy jako *M. tuberculosis* complex i inne, czyli prątki MOTT. Do tego celu służy szybki test immunochromatograficzny, o wysokiej czułości i specyficzności, wykrywający antygen MPT64/MPB64 *M. tuberculosis* complex. Tylko laboratorium referencyjne mają możliwość identyfikacji gatunkowej prątków z wykorzystaniem innych metod takich, jak chromatografia wysokosprawną HPLC (ang. *High Performance Liquid Chromatography*), metod opartych na reakcji PCR, sondy do rozpoznawania określonych sekwencji kwasów nukleinowych prątków czy spektrometrii mas.

Diagnozę może ułatwić zastosowanie testów bezpośrednio wykrywających materiał genetyczny prątków w próbkach klinicznych. Są to głównie metody oparte na reakcji PCR lub RT-PCR wykrywające DNA *M. tuberculosis* complex. Metody molekularne nie mogą być wykorzystywane samodzielnie muszą być wykonywane równolegle z posiewem [43].

U pacjentów ze znaczącym klinicznym podejrzeniem gruźlicy leczenie przeciwpątkowe należy rozpocząć niezależnie od wyniku badań mikrobiologicznych. Negatywne wyniki hodowli nie wykluczają postawienia rozpoznania.

Do diagnozy utajonej gruźlicy lekarze stosowali przez wiele lat tuberkulinowe testy skórne. Obecnie stosowane są testy oznaczania uwalniania interferonu- γ (IGRA ang. *interferon gamma releasing assays*). Metaanalizy Pai i wsp. z 2008 wykazały, że testy IGRA mają znacznie wyższą specyficzność w zakażeniu prątkami gruźlicy niż test tuberkulinowy, a szczepienie BCG nie ma wpływu na czułość i specyficzność testów IGRA. Jednak w metaanalizach testów IGRA podkreślono brak dowodów na zdolność predykcyjną tych testów do identyfikacji pacjentów z

zakażeniem prątkami gruźlicy, którzy są najbardziej narażeni na progresję do aktywnej choroby [265].

Techniki barwienia metodą Ziehl–Neelsena i techniki hodowli przyjęte dla prątków gruźlicy są przyjęte również dla diagnostyki zakażeń prątkami MOTT. Mikroskopia jednak nie pozwala na identyfikację prątków oraz na rozróżnienie między prątkami gruźlicy i niegruźliczymi. Wybór metody diagnostycznej leży po stronie lekarza i to on w czasie kierowania próbki na badanie w kierunku prątków decyduje czy ma to być badanie z wykorzystaniem posiewów konwencjonalnych, systemu MIGIT czy badanie genetyczne. Badanie mikroskopowe jest metodą o niskiej czułości (około 100 000 j.t.k (jednostek tworzących kolonie) na mililitr próbki klinicznej) jednak wynik uzyskujemy szybko bo w ciągu 48 godzin. Klasyczne metody hodowli charakteryzują się większą czułością - 1000 j.t.k. na mililitr, a najnowsze metody hodowli z użyciem płynnego podłoża (MIGIT) mają czułość około 500 j.t.k. na mililitr próbek [43,264]. Płynne podłoże należy zawsze wykorzystywać do diagnozowania dzieci, pacjentów zakażonych wirusem HIV, pacjentów z podejrzeniem gruźlicy MDR, gruźlicy pozapłucnej i mykobakteriozy [43].

W polskich laboratoriach dostępne są dwie metody badania lekowrażliwości *M. tuberculosis* - zautomatyzowane na płynnym podłożu Middlebrooka 7H9 w systemie MIGIT i tradycyjne rzadko stosowane z antybiotykiem na podłożach stałych, komercyjne lub wykonywane samodzielnie. Testy lekowrażliwości są wymagające technicznie, a czasem mogą być trudne do interpretacji. Wszystkie rutynowe laboratoria diagnostyki prątka gruźlicy mogą badać wrażliwość na większość leków przeciwgruźliczych pierwszego rzutu. Wrażliwość na leki przeciwgruźlicze drugiej linii w Polsce jest testowana tylko w Krajowym Referencyjnym Laboratorium Prątka Gruźlicy w Instytucie Gruźlicy w Warszawie.

Do identyfikacji mechanizmów oporności możliwe jest wykorzystanie metod molekularnych opartych na reakcji PCR oraz sondach genetycznych stosowanych do badań zarówno wyhodowanych prątków jak i bezpośrednio z materiału klinicznego.

1.12. LECZENIE GRUŻLICY I MYKOBAKTERIOZY

Podstawowym schematem zalecanym w leczeniu gruźlicy wrażliwej na leki jest zastosowanie: izoniazydu i ryfampicyny przez 6 miesięcy, wraz z pirazynamidem i etambutolem przez pierwsze 2 miesiące. Terapię monitoruje się u pacjentów z gruźlicą płucną z dodatnim rozmazem plwociny poprzez powtórzenie rozmazu i posiewu z plwociny po 2 miesiącach i 5 miesiącach.

Sukces leczenia określa się po zakończeniu terapii poprzez uzyskanie ujemnych kolejnych posiewów i rozmazów płwociny [243].

Najpoważniejsze działanie niepożądane terapii farmakologicznej to wywołane przez leki uszkodzenie wątroby, które może być spowodowane przez ryfampicynę, izoniazyd lub pirazyamid. Jeśli wystąpi kliniczne zapalenie wątroby, potencjalnie hepatoksyczne leki należy odstawić, a do etambutolu dodać dwa leki drugiego rzutu [266].

Empiryczna antybiotykoterapia zakażenia prątkami niegruźliczymi uzależniona jest od wyhodowanego i zidentyfikowanego gatunku prątka. Ze względu na dużą lekooporność prątków MOTT oraz duże zróżnicowanie wrażliwości wewnątrz gatunków zaleca się leczenie mykobakterioz zgodnie z rekomendacjami, a lekowrażliwość wyhodowanych prątków bada się na wybrane leki [243].

Do leczenia zakażeń prątkami MOTT kompleksu *M. avium* stosuje się klarytromycynę z etambutolem lub rifampicyną, w przypadku rozległych zmian z obecnością jam należy dodatkowo przez 2-3 miesiące stosować aminoglikozyd (np.: amikacynę w nebulizacji). W terapii *M. kansasii* zastosowanie ma izoniazyd z rifampicyną i etambutolem lub rifampicyną z etambutolem i makrolidem (klarytromycyna, azytromycyna) lub fluorochinolonem. *M. xenopi* leczone jest makrolidem (lub moksyflokscyną) z rifampicyną i etambutolem, ewentualnie z dodatkiem amikacyny (w ciężkich przypadkach). *M. abscessus* stosuje się 3-4 z następujących leków: amikacyna, cefoksytyna, imipenem, linezolid, makrolid, tygecyklina, moksyflokscyna. Czas leczenia mykobakteriozy wydłuża się do ponad 12 miesięcy od momentu, kiedy wyniki posiewów próbek płwocin stają się ujemne [129].

Obok leczenia farmakologicznego niezbędne jest leczenie chirurgiczne w postaci resekcji martwiczych zmian w płucach lub innych lokalizacjach zakażenia [243].

W porównaniu do prątków gruźlicy, niewielka ciągle jest wiedza o prątkach środowiskowych i chorobach, które one wywołują. Liczba gatunków, ich wszechobecność w przyrodzie i niejednorodność wpływu na ludzkich gospodarzy sprawia, że diagnoza jest trudna. Nie ułatwia tego standardowa diagnostyka mikrobiologiczna nastawiona na poszukiwanie prątków gruźlicy. Niepewność w obszarze epidemiologii, patogenezы, diagnozy i leczenia zakażeń prątkami niegruźliczymi powoduje niespójną opiekę kliniczną nad tymi chorobami.. Badania i zrozumienie gruźlicy wzrosły w ostatnich latach, prowadząc do lepszego zrozumienia, opanowania i kontroli tej choroby. W tym samym czasie wzrosła liczba chorób wywołanych przez niegruźli-

cze prątki. Ma to związek z rozwojem medycyny, wydłużaniem czasu życia człowieka, skutecznym leczeniem chorób przewlekłych, stosowaniem na coraz szerszą skalę medycznych procedur inwazyjnych, terapii szerokospektralnymi chemioterapeutykami przeciwbakteryjnymi. Zmieniła się znacznie podatność chorych na zakażenie prątkami wobec postępu w terapii chorób onkologicznych, chorób z autoagresji, coraz szerzej stosowanego leczenia biologicznego i rozwoju transplantologii. Otaczające nas środowisko także się zmienia wskutek wzrostu zanieczyszczenia i zmian klimatycznych, dając szanse nowym gatunkom bakterii, w tym prątkom środowiskowym, do zasiedlenia nowych nisz.

Uzasadnione jest więc włączenie się w nurt badań umożliwiających charakterystykę pacjentów, wskazanie czynników ryzyka oraz prześledzenie stosowanych metod diagnostycznych, co przyczynić się może do lepszego poznania modeli zakażeń wywoływanych przez prątki niegruźlicze, wystandaryzowania opieki nad chorymi i wskazania kierunków dalszych badań w celu lepszego poznania prątków niegruźliczych oraz patogenezy wywoływanych przez nie chorób.

2. CELE PRACY

Celami pracy były: identyfikacja czynników ryzyka i opisanie przebiegu klinicznego zakażeń prątkami niegruźliczymi z grupy MOTT, wraz z określeniem znaczenia stosowanych metod diagnostycznych mykobakterioz w grupie chorych, hospitalizowanych w Pomorskim Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy (PCChZiG) w Gdańsku w latach 2006 – 2016, w odniesieniu do obowiązujących algorytmów postępowania diagnostycznego ATS/IDSA (ang. *American Thoracic Society* i *The Infectious Diseases Society of America*). Dodatkowo za cel postawiono charakterystykę mikrobiologiczną wyizolowanych szczepów prątków atypowych.

Aby zrealizować cel pracy, zdefiniowano następujące zadania badawcze:

- Analiza danych demograficznych pacjentów, u których wyizolowano prątki niegruźlicze MOTT w celu przygotowania charakterystyki pacjentów.
- Analiza danych klinicznych tej grupy pacjentów (rozpoznanie medyczne, objawy kliniczne oraz czynniki ryzyka) w celu opracowania charakterystyki pacjentów ulegających zakażeniu lub kolonizacji prątkami niegruźliczymi.
- Analiza wyników badań diagnostycznych laboratoryjnych i obrazowych dla określenia znaczenia stosowanych metod w ustaleniu rozpoznania mykobakteriozy.
- Analiza wyników badań mikrobiologicznych prątków w i charakterystyka wyhodowanych prątków niegruźliczych w odniesieniu do problemu klasyfikacji chorych do grup z zakażeniem lub izolacją prątków niegruźliczych według kryteriów ATS/IDSA.
- Przygotowanie modeli predykcyjnych w oparciu o podstawowe dane uzyskiwane podczas wywiadu oraz wstępnej diagnostyki laboratoryjnej i obrazowej dla zaproponowania algorytmu postępowania, przydatnego w pracy klinicznej w oczekiwaniu na wyniki diagnostyki mikrobiologicznej w kierunku prątków, u chorych wymagających zróżnicowania gruźlicy i mykobakteriozy.

3. MATERIAŁY I METODY

3.1. MATERIAŁY – GRUPA BADANA I KONTROLNA

Materiał badawczy stanowi grupa 138 dorosłych pacjentów hospitalizowanych w Pomorskim Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy (PCChZiG) w latach 2006-2016. Pacjenci byli hospitalizowani na Oddziale Gruźlicy i Chorób Płuc oraz na Oddziale Leczenia AIDS (Klinika Chorób Zakaźnych GUMed) PCChZiG. Pacjenci byli hospitalizowani w PCChZiG z powodu podejrzenia lub rozpoznania mykobakteriozy oraz gruźlicy.

Na zebranie potrzebnych informacji do analizy retrospektywnej historii chorób pacjentów uzyskano zgodę Prezes Pomorskiego Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy oraz zgodę komisji Bioetycznej GUMed nr NKBBN/322/2016.

Do wstępnej charakterystyki pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy. Grupy badane to: pacjenci z zakażeniem prątkami MOTT według kryteriów ATS/IDSA(ang. *Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society*) i pacjenci z izolacją prątków niegruźliczych MOTT niespełniający kryteriów mikrobiologicznych ATS/IDSA [129]. Grupę kontrolną tworzą chorzy z rozpoznaniem gruźlicy i izolacją *M. tuberculosis* z posiewów. Do grupy badanej włączono 60 pacjentów (41 z zakażeniem prątkami MOTT i 19 z izolacją prątków niegruźliczych MOTT). Do grupy kontrolnej włączono 78 pacjentów z gruźlicą.

3.2. METODY

Dane kliniczne zostały zebrane retrospektywnie podczas przeglądu historii chorób pacjentów z PCChZiG. Utworzona baza danych na potrzeby analizy nie zawierała danych osobowych pacjentów. Dane identyfikacyjne pacjentów zostały zakodowane i nie podlegały analizom.

Pacjenci poddawani byli rutynowej diagnostyce w ramach hospitalizacji. Badania diagnostyczne wykonywane były zgodnie z decyzją lekarza leczącego.

Badania obrazowe były wykonywane w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej PCChZiG, badania mikrobiologiczne w kierunku prątków w Pracowni Diagnostyki Prętka Gruźlicy PCChZiG. Badania laboratoryjne wykonywano w latach 2006-2008 w Pracowni Diagnostyki Laboratoryjnej PCChZiG, następnie w latach 2009-2016 w Laboratoriach Medycznych BRUSS gr ALAB. Badanie bronchofiberoskopii wykonywane było w Pracowni Endoskopowej PCChZiG, a badanie cytologiczne wydzieliny oskrzelowej w Laboratorium Patomorfologii Klinicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego (wydzielonego z Zakładu Patomorfologii Klinicznej Akademii Medycznej w Gdańsku) oraz w Zakładzie Patologii Szpitala im Św. Wojciecha Gdańsk Zasp.

Szczegółowa identyfikacja prątków niegruźliczych z grupy MOTT oraz badanie lekowrażliwości dla tej grupy prątków wykonywane były w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie w Zakładzie Mikrobiologii Krajowego Referencyjnego Laboratorium Prątka.

Z historii chorób, z części ogólnej (wywiad) zebrane zostały dane dotyczące demografii, sytuacji życiowej i zawodowej pacjentów, przebytych chorób oraz możliwych czynników ryzyka. Z karty wypisowej zebrano informacje o rozpoznaniu podstawowym i szczegółowym, o chorobach współistniejących oraz informacje o badaniach laboratoryjnych i obrazowych, jak i stosowanym leczeniu przeciwbakteryjnym i przeciwprątkowym.

Analizę przeprowadzono dla wieku, płci, miejsca zamieszkania, wykonywanego zawodu z uwzględnieniem ewentualnych czynników ryzyka zakażenia, statusu zawodowego. Dla określenia czynników ryzyka nabycia zakażenia uwzględniono: czynniki demograficzne, warunki środowiskowe życia i pracy (miejsce zamieszkania, rodzaj aktywności zawodowej, rodzaj wykonywanego zawodu) [145], inne przewlekłe choroby płuc (rozstrzenie oskrzeli [146], przewlekła obturacyjna choroba płuc [147–149], astma [149], gruźlica w wywiadzie [147]), zaburzenia odporności (zakażenie wirusem HIV [151], choroby nowotworowe [152] [149], czynne uzależnienie od palenia tytoniu (nikotynizm) trwające lub w wywiadzie oraz alkoholizm [149]. Według rodzajów aktywności zawodowej chorych podzielono na 3 grupy: bezrobotny, aktywny zawodowo, emeryt). Do grup zawodowej specjaliści z wyższym wykształceniem zaliczano zawody takie jak księgowa, nauczyciel, lekarz, ksiądz, pracownik biurowy. Do zawodów określonych jako pracownik fizyczny zaliczono zawody takie jak murarz, malarz, ślusarz, kierowca, sprzątaczką, magazynier.

Według miejsca zamieszkania także wyodrębniono 3 grupy mieszkańców: dużego miasta powyżej 100tys. mieszkańców, małego miasta poniżej 100tys. mieszkańców oraz wsi.

Dla opisu przebiegu klinicznego przeanalizowano lokalizację zmian chorobowych wywołanych przez prątki, rozpoznanie podstawowe przy przyjęciu do szpitala, rozpoznania chorób współwystępujących postawione w trakcie hospitalizacji oraz objawy, jakie pacjent zgłaszał podczas przyjęcia do szpitala.

Spośród danych odnoszących się do diagnostyki laboratoryjnej przeanalizowano parametry stanu zapalnego pacjentów – oznaczenie Odczynu Biernackiego (OB) oraz stężenie białka C-reaktywnego (CRP –ang. *C-reactive protein*). Do oceny parametrów morfologii krwi obwodowej wybrano stężenie hemoglobiny, liczbę leukocytów oraz płytek krwi. Ponadto mając na uwadze możliwe powikłania, związane z terapią empiryczną w początkowej fazie leczenia le-

kami przeciwpłatkowymi o możliwym działaniu neurotoksycznym, nefrotoksycznym i hepatotoksycznym, wykonano analizę parametrów funkcjonowania nerek i wątroby. Porównywano aktywności aminotransferaz alaninowej (ALAT) i asparaginowej (AspAT), stężenia mocznika, kreatyniny oraz wartość przesączu kłębuszkowego (GFR – ang. *glomerular filtration rate*) wyliczoną przez laboratorium i przedstawioną na sprawozdaniu z badań laboratoryjnych. W celu oceny zaburzeń oddychania, oceny zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej oraz elektrolitowej poddano analizie wyniki oznaczeń gazometrii, stężenia sodu i potasu w krwi.

W ramach analizy diagnostyki obrazowej przeanalizowano wyniki badań radiologicznych (RTG) klatki piersiowej. Oceniono lokalizację zmian w płucach, rodzaj zmian oraz zmiany w węzłach chłonnych w klatce piersiowej. Przeanalizowano także opisy badań bronchofiberoskopowych oraz cytologicznych wydzielin oskrzelowej pobranej podczas tego zabiegu.

W analizie dotyczącej diagnostyki mikrobiologicznej pod uwagę wzięto wyniki badań bakterioskopowych w kierunku prątków kwasoopornych, wyniki posiewów na podłożach stałych i płynnych, analizę materiałów przesłanych na badanie w kierunku prątków ze szczególnym uwzględnieniem badania płwociny i BAL (ang. *bronchoalveolar lavage* – popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe).

Szczegółowej ocenie poddano oznaczenia lekowrażliwości szczepów prątków gruźliczych i niegruźliczych MOTT.

KWALIFIKACJA DO GRUPY BADANEJ

Grupę badaną stanowili wszyscy pacjenci, u których podczas pobytu w PCChZiG w latach 2006-2016 wykonano diagnostykę w kierunku prątków i uzyskano przynajmniej 1 dodatni posiew z hodowlą prątków niegruźliczych MOTT. Grupa badana zgodnie z kryteriami rozpoznania mykobakteriozy według ATS/IDSA została podzielona na pacjentów z zakażeniem prątkami niegruźliczymi i pacjentów z izolacją prątków niegruźliczych.

Kryteria podziału grupy badanej dobrano na podstawie zaleceń British Thoracic Society przedstawionych w artykule Haworth CS i wsp. *An Official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases* z 2007r. [62,129,144] z modyfikacjami za prof. Marią Korzeniowską-Koseła [62].

KWALIFIKACJA DO GRUPY KONTROLNEJ

Dobór grupy kontrolnej nastąpił przez losowe wybranie po 8 pacjentów na rok spośród pacjentów hospitalizowanych w PCChZiG w lat 2006-2016 z laboratoryjnego systemu informatycznego Pracowni Diagnostyki Prętka Gruźlicy PCChZiG. Dobór nastąpił wyłącznie wśród pacjentów, u których uzyskano dodatni posiew w kierunku prętka gruźlicy.

3.2.1. NORMY BADAŃ LABORATORYJNYCH

W tabeli 4 przedstawiono normy analizowanych rutynowych parametrów laboratoryjnych.

Tabela 4. Normy i metodyka badań laboratoryjnych zgodna z danymi prezentowanymi na sprawozdaniach badań laboratoryjnych

nazwa badania laboratoryjnego	oznaczany parametr	zakres norm
morfologia krwi obwodowej	hemoglobina	13-18 g/dl
	leukocyty	4-11 G/L
	płytki	150-400*103G/L
aktywność aminotransferaz wątrobowych	ALAT	<40U/l
	AspAT	<40U/l
oznaczenia elektrolitów	potas	3,5-5,1 mmol/l
	sód	135-145 mmol/l
oznaczenia wydolności nerek	kreatynina	0,7- 1,2 mg/dl
	mocznik	10-50 mg/dl
	GFR	80-120ml/min/1,73m2
parametry stanu zapalnego	OB	norma < 30 mm/h
	CRP	<5mg/l
równowaga kwasowo-zasadowa (gazometria)	pH	7,35 -7,45
	pCO ₂	35,45mmHg
	HCO ₃	22-28 mmol/l
	BE	±2,5mmol/l
	PO ₂	75-100mmHg
	O ₂ sat	70-95%

3.2.2. METODY STATYSTYCZNE WYKORZYSTANE W CZĘŚCI STATYSTYKI OPISOWEJ GRUPY BADANEJ I KONTROLNEJ

Analizę statystyczną uzyskanych wyników opracowano opierając się na porównywaniu grupy badanej i grupy kontrolnej w zakresie występowania wybranych czynników mogących wskazać prawdopodobieństwo rozróżnienia pacjentów na tych z prawdopodobną gruźlicą i z mykobakteriozą lub tylko izolacją prętków niegruźliczych MOTT.

W ramach statystycznej analizy opisowej dla części opisywanych danych, jako miarę położenia przyjęto średnią i pięć nieparametrycznych charakterystyk: minimum, maksimum, kwartył 25% (Q1), medianę (Me), kwartył 75% (Q3). Jako miarę rozrzutu przyjęto odchylenie standardowe. Wyniki analiz zmiennych jakościowych przedstawiono przy pomocy tabel z zaznaczeniem odpowiedniego udziału procentowego i ilościowego.

Porównawczą analizę statystyczną dla oceny parametrów ilościowych po sprawdzeniu rozkładu normalnego z wykorzystaniem testu Shapiro-Wilk'a, przeprowadzono w oparciu o test nieparametryczny Kruskala-Wallisa. Do oceny parametrów jakościowych stosowano dokładny test Fishera (*Fisher Exact test*). Za poziom statystycznej istotności przy odrzuceniu hipotezy zerowej przyjęto wartość wskaźnika $p < 0.05$. Analizę statystyczną opracowano wykorzystując pakiet statystyczny Statistica 13.3 (StatSoft Inc., USA) oraz SPSS Statistic (IBM, USA).

3.2.3. METODY ANALIZY STATYSTYCZNEJ I METODYKA WYKORZYSTANA PRZY TWORZENIU MODELI PREDYKCYJNYCH KLASYFIKACJI PACJENTÓW Z PODEJRZENIEM GRUŹLICY I MYKOBAKTERIOZĄ

SPRAWDZENIE ISTOTNOŚCI WYBRANYCH DO ANALIZY PARAMETRÓW

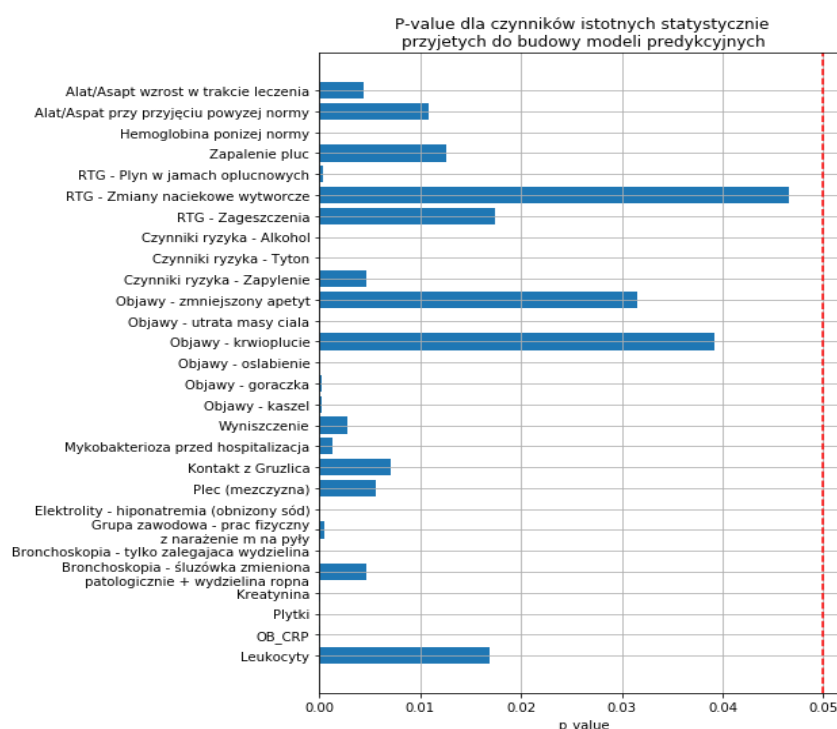
W celu oceny zgromadzonych danych i skonstruowaniu algorytmu pozwalającego na klasyfikację pacjentów na 2 grupy: grupę pacjentów z gruźlicą i grupę pacjentów z zakażeniem lub izolacją prątków niegruźliczych MOTT wykonano wielostopniową, wielowymiarową statystyczną analizę zgromadzonych danych.

W celu sprawdzenia istotności zgromadzonych parametrów wykonano analizę parametrów jakościowych w oparciu o dokładny test Fishera. Parametry ilościowe, takie jak wiek i masa ciała sprawdzono w teście ANOVA jednowymiarowym teście istotności po sprawdzeniu rozkładu normalnego z wykorzystaniem testu Shapiro-Wilk'a.

Na podstawie wybranych parametrów utworzona została wstępna tabela parametrów wejściowych do modeli predykcyjnych. Procedury obliczeniowe wymagały podzielenia parametrów wielowartościowych na osobne kolumny. Taki podział przeprowadzony został dla parametrów: bronchoskopia, grupa zawodowa, elektrolity. W rezultacie wstępna tabela danych do utworzenia modeli predykcyjnych zawierała 39 parametrów. Następnie dla każdego z 39 parametrów obliczona została jego statystyczna istotność za pomocą dokładnego testu Fishera.

Z 39 parametrów do modelu predykcyjnego wybrane zostały tylko te o wartości $p\text{-value} < 0.05$. Eliminacja parametrów spowodowana była głównie jego niewielką licznością. Po eliminacji otrzymano 28 parametrów przedstawionych na wykresie 1.

Wykres 1. Parametry jakościowe o $p\text{-value} < 0.05$ wybrane do utworzenia modeli predykcyjnych



3.2.4. TWORZENIE MODELI PREDYKCYJNYCH

Aby poprawnie ocenić i porównać algorytmy pod kątem dokładności w przewidywaniu grup pacjentów, dostępny zbiór danych podzielono na 10 zestawów przy użyciu losowania warstwowego [267]. Każdy zestaw podzielony był na dane treningowe i testowe w stosunku 80-20%. Dane treningowe użyte były do zoptymalizowania parametrów modeli, a dane testowe do weryfikacji dokładności predykcyjnej. W każdym zestawie dane testowe zawierały inne obserwacje. Taka metoda określana jest, jako 10 krotna walidacja krzyżowa. Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu regresji logistycznej [268].

We wstępnej fazie przygotowania modeli przeprowadzona analizę w oparciu o inne algorytmy: algorytmu k -najbliższych sąsiadów (ang. k - *nearest neighbours*) oraz metodę lasu losowego (ang. - *random forest*), ale wyniki uzyskane z dodatkowych algorytmów nie różniły się istotnie od algorytmu regresji logistycznej, dlatego zdecydowano się wykorzystać tylko jeden algorytm regresji logistycznej.

W celu oceny przygotowanego algorytmu do budowy modelu predykcyjnego, sporządzono wykresy krzywych ROC (ang. *Receiver Operating Characteristic Curves*) [269,270] i przeanalizowano wartości pola pod krzywą AUC (ang. *Area Under the Curve*) [269–271]. Wykonano

10 iteracji obliczenia krzywej ROC zgodnie z 10-krotną walidacją krzyżową (ang. *cross-validation*) dla przygotowanego modelu.

W celu porównania przetestowanych modeli predykcyjnych obliczone zostały średnie wartości precyzji, czułości oraz współczynnika F1, wraz z ich odchyleniem standardowym na podstawie predykcji w 1-krotnej walidacji krzyżowej. Wyniki przedstawiono w tabeli.

W celu oceny ilościowej klasyfikacji binarnej do 2 grup pacjentów wykonano macierz błędu [272,273]. 138 pacjentów zostało podzielonych na 10 zestawów przy użyciu losowania warstwowego (zastosowano podobnie, jak we wcześniejszych etapach analizy 10-krotne iteracji tej operacji). W pojedynczej iteracji 9 zestawów stanowiło dane treningowe, pozostały 1 zestaw stanowił dane testowe, dla danych testowych w iteracji dokonano predykcji grup pacjentów, w wyniku czego otrzymano (dane prawdziwe dodatnie TP ang. *True positive*, fałszywe dodatnie FP ang. *False Positive*, prawdziwe ujemne TN ang. *true negative* i fałszywie ujemne FN ang. *False negative*). Dla każdej iteracji wartości TP, FP, TN, FN zostały zsumowane otrzymując macierz błędu dla 10 iteracji. 10-krotna iteracja obliczeń przy traktowaniu za każdym razem innego zestawu, jako testowego pozwala na zminimalizowanie przypadkowości otrzymanego wyniku.

3.2.5. GRAFICZNE PRZEDSTAWIENIE DLA MODELI PREDYKCYJNYCH REGRESJI LOGISTYCZNEJ

Wykorzystując metodę SHAP [274] na wykresie przedstawiono wartości SHAP dla 20 najważniejszych funkcji uzyskanych w regresji logistycznej.

Wykres zostały posortowany od góry według ważności, został wygenerowany dla 12 pacjentów testowych a wcześniej testowane na 126 pacjentach, którzy zostali zdiagnozowani przez lekarzy zgodnie z potwierdzeniem mikrobiologicznym.

W celu zaprezentowania przygotowanego modelu opartego na regresji logistycznej przeanalizowano jego działanie na przykładzie 4 pacjentów, dwóch błędnie sklasyfikowanych przez algorytm jako pacjentów z gruźlicą oraz dwóch pacjentów poprawnie zaklasyfikowanych przez utworzony model. Prezentowane lokalne wyjaśnienie dla 4 pacjentów przy użyciu wartości SHAP, pozwala zbadać indywidualne przewidywanie każdej cechy u dowolnego pacjenta objętego analizą. Wszystkie cechy zaznaczone na czerwono mają pozytywny wpływ na prognozowanie w stronę mykobakteriozy, podczas gdy wszystkie zaznaczone na niebiesko ważą w kierunku gruźlicy.

4. WYNIKI

4.1. CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW

Analizie poddano dane medyczne zawarte w historiach chorób 138 pacjentów hospitalizowanych w latach 2006-2016 w Pomorskim Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy w Gdańsku. Szczegółowe liczby analizowanych pacjentów w poszczególnych grupach przedstawiono na wykresie 2 i tabeli 5.

Wykres 2. Liczba pacjentów w kolejnych latach z poszczególnych grup pacjentów

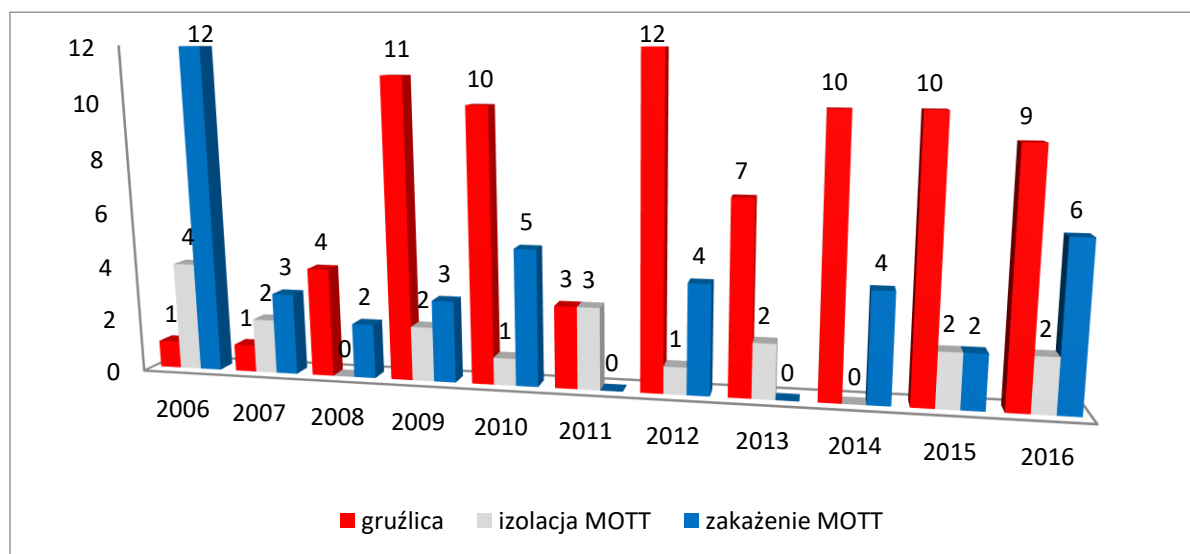


Tabela 5. Liczba analizowanych pacjentów w latach 2006-2016 w podziale na grupy

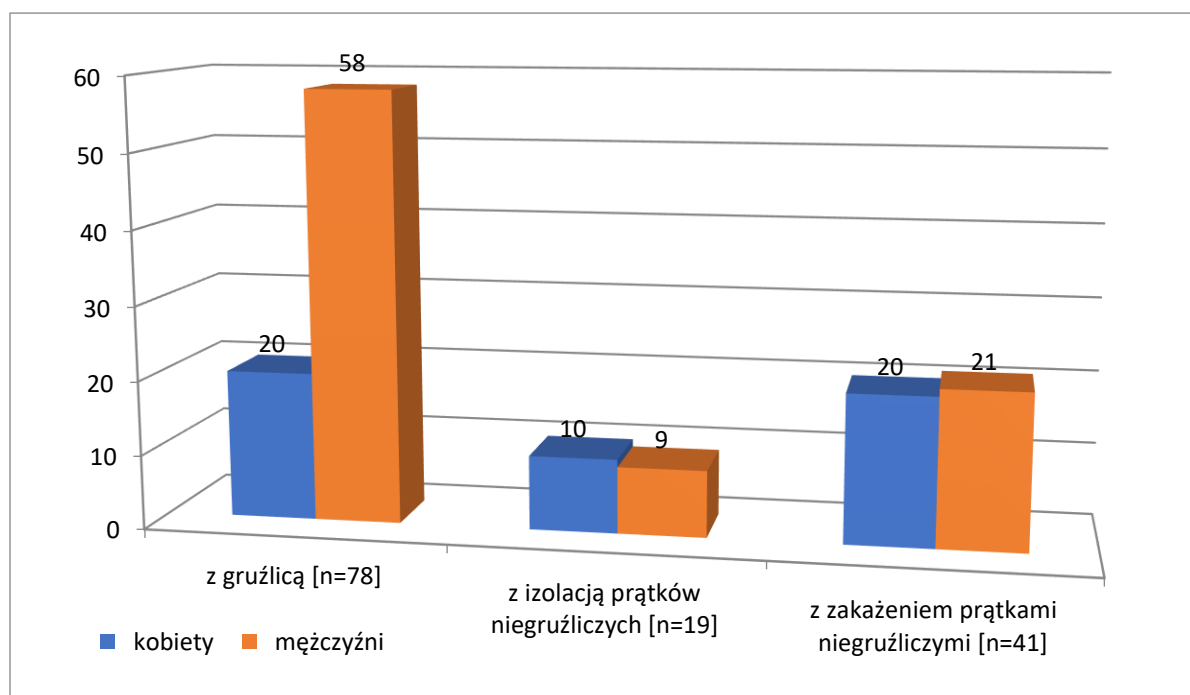
		rok hospitalizacji											
grupa pacjentów	płeć	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
z gruźlicą [n=78]	łącznie	1	1	4	11	10	3	12	7	10	10	9	
	kobiety	0	0	1	5	4	1	3	1	2	2	1	
	mężczyźni	1	1	3	6	6	2	9	6	8	8	8	
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	4	2	0	2	1	3	1	2	0	2	2	
	kobiety	2	1	0	1	0	2	1	1	0	1	1	
	mężczyźni	2	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	12	3	2	3	5	0	4	0	4	2	6	
	kobiety	4	3	2	1	3	0	2	0	2	1	2	
	mężczyźni	8	0	0	2	2	0	2	0	2	1	4	
łącznie		17	6	6	16	16	6	17	9	14	14	17	
dokładny test Fishera dla grup pacjentów							p=0,002						
dokładny test Fishera dla płci							p=0,739						

Wśród analizowanych pacjentów dominowali mężczyźni 88 (63,7%), kobiet było 50 (36,3%). Przy porównaniu grup wykazano istotną różnicę w rozkładzie płci, a szczególnie przewagę mężczyzn odnotowano w grupie pacjentów z gruźlicą. W pozostałych grupach liczby kobiet i mężczyzn były zbliżone. Strukturę płci pacjentów przedstawiono w tabeli 6 i na wykresie 3.

Tabela 6. Struktura płci analizowanych pacjentów w podziale na grupy

grupa pacjentów	kobiety		mężczyźni	
	liczba	%	liczba	%
z gruźlicą [n=78]	20	25,6%	58	74,4%
z izolacją prątków nie-gruźliczych [n=19]	10	52,6%	9	47,4%
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	20	48,8%	21	51,2%
Razem	50		88	
Dokładny test Fishera	p=0,012			

Wykres 3. Struktura płci analizowanych pacjentów w podziale na grupy



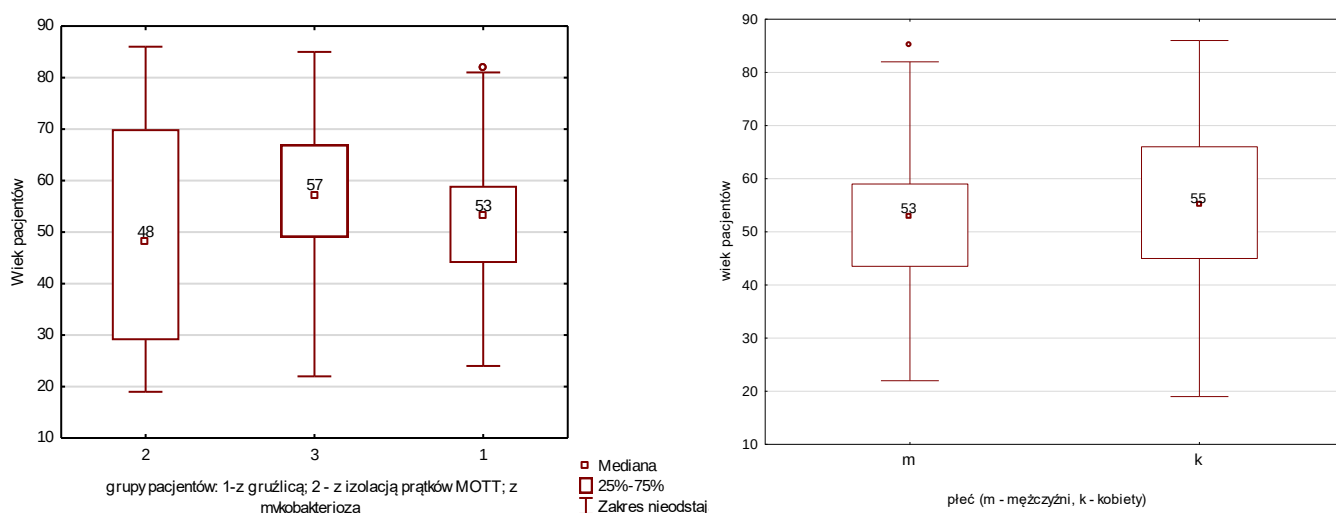
ANALIZA WIEKU PACJENTÓW W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH

Mediana wieku analizowanych pacjentów to 53,5 lata. Mediana wieku w grupie chorych z gruźlicą wyniosła 53 lata, wśród pacjentów z zakażeniem prątkiem MOTT 57, a wśród pacjentów z izolacją prątków MOTT 48 i była najniższa wśród analizowanych grup, choć górny kwartył w tej grupie był najwyższy a zakres najszerszy. Analiza wartości mediany wieku chorych nie wykazała statystycznie znamiennej różnicy w grupach i płci pacjentów. Szczegółowy opis rozkładu wieku w podziale na grupy pacjentów i płci przedstawiono w tabeli 7 i na wykresie 4.

Tabela 7. Wiek pacjentów w poszczególnych grupach badanych

Grupa pacjentów	Płeć	Me (Q1, Q3)	Średni wiek w latach $\pm$ odchylenie standardowe (zakres lat)
z gruźlicą [n=78]	łącznie	53(44, 59)	51,83 $\pm$ 11,6(24-82)
	kobiety	50(40, 59,5)	50,85 $\pm$ 15,2(24-82)
	mężczyźni	53(46, 59)	52,17 $\pm$ 10,3(33-82)
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	48(29, 70)	50,89 $\pm$ 21,4(19-86)
	kobiety	48(33, 70)	51,3 $\pm$ 23,0(19-86)
	mężczyźni	58(29, 66)	50,44 $\pm$ 20,9(24-79)
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	57(49, 67)	57,31 $\pm$ 14,42(22-85)
	kobiety	64(54,5, 67,5)	61,45 $\pm$ 12,7(32-82)
	mężczyźni	51(46, 63)	53,38 $\pm$ 17,0(22-85)
Łącznie		53,5(45, 61)	53,3 $\pm$ 14,59(19-86)
Test Kruskala-Wallisa dla grup pacjentów		p=0,240	
Test Kruskala-Wallisa dla płci		p=0,288	

Wykres 4. Wiek pacjentów z gruźlicą, izolacją i zakażeniem prątkami niegruźliczymi



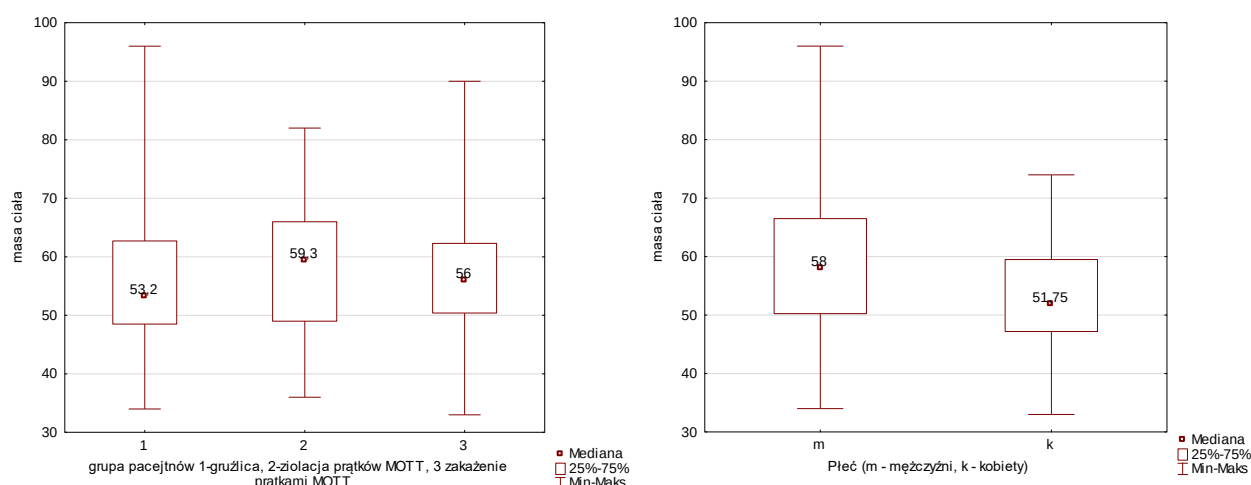
MASA CIAŁA PACJENTÓW

Mediana wartość masy ciała wszystkich analizowanych pacjentów wyniosła 55,5kg. W grupie pacjentów z gruźlicą wartość mediany masy ciała wyniosła 53,2kg, w grupie pacjentów z izolacją prątków niegruźliczych 59,3kg, a wśród pacjentów z zakażeniem prątkiem MOTT 56kg. Masa ciała kobiet w badanych grupach była niższa niż u mężczyzn, co przedstawiono na wykresie 5. W tabeli 8 przedstawiono zestawienie wartości masy ciała pacjentów z gruźlicą, izolacją i zakażeniem prątkami MOTT.

Tabela 8. Masa ciała pacjentów w podziale na płeć i grupę pacjentów

grupa	pleć	Mediana (kwartyle)	Średnia $\pm$ odchylenie standardowe (zakres masy ciała)
z gruźlicą [n=78]	łącznie	53,2(48,5, 62,7)	56,2 $\pm$ 11,7(34-96)
	kobiety	51,3(45, 61,3)	53,6 $\pm$ 11,3(35-74)
	mężczyźni	54,7(49,2, 63)	57,1 $\pm$ 11,8(34-96)
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	59,3(49, 66)	58,7 $\pm$ 12,1(36-82)
	kobiety	51,5(49, 64)	53,6 $\pm$ 10,0(36-69,5)
	mężczyźni	62(59,3, 75,5)	64,5 $\pm$ 12,1(43-82)
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	56(50,4, 52,3)	57,1 $\pm$ 11,9(33-90)
	kobiety	52,5(46,7, 56,2)	51,6 $\pm$ 8,9(33-67,5)
	mężczyźni	61,5(56, 68)	62,4 $\pm$ 12,1(45-90)
Łącznie		55,5(49, 63)	56,8 $\pm$ 11,7(33-96)
Test Kruskala-Wallisa dla grup pacjentów		p=0,003	
Test Kruskala-Wallisa dla płci		p=0,288	

Wykres 5. Masa ciała u kobiet i mężczyzn analizowanych pacjentów oraz poszczególnych grup pacjentów



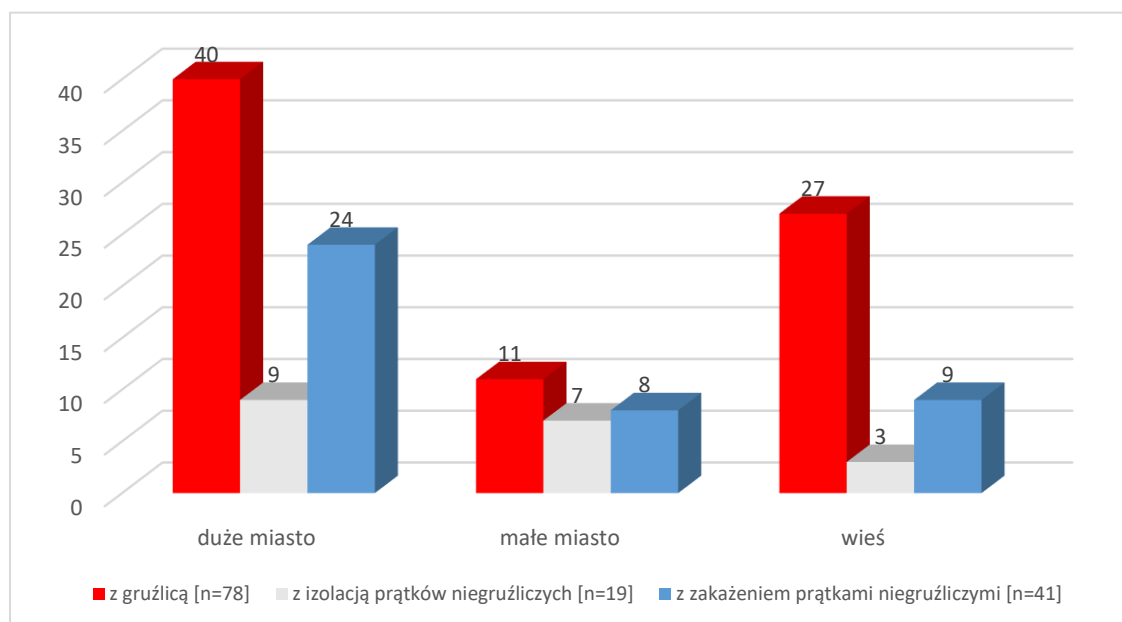
MIEJSCE ZAMIESZKANIA PACJENTÓW

Ponad połowa chorych (52,9%) pochodziła z dużych miast a 28,3% ze wsi. Analizowani pacjenci łącznie pochodzili z 60 różnych miejscowości. Najwięcej pacjentów pochodziło z Gdańska i Gdyni. Analiza miejsc zamieszkania nie wykazuje statystycznie znaczącej różnicy pomiędzy grupami pacjentów. Tabela 9 i wykres 6 pokazują analizę miejsc zamieszkania w podziale na płeć i grupę pacjentów.

Tabela 9. Rozkład liczby chorych zamieszkujących poszczególne typy miejscowości w grupach

grupa pacjentów	płeć	duże miasto		małe miasto		wieś	
		n	%	n	%	n	%
z gruźlicą [n=78]	łącznie	40	51,3%	11	14,1%	27	34,6%
	kobiety	13	65,0%	1	5,0%	6	30,0%
	mężczyźni	27	46,6%	10	17,2%	21	36,2%
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	9	47,4%	7	36,8%	3	15,8%
	kobiety	6	60,0%	2	20,0%	2	20,0%
	mężczyźni	3	33,3%	5	55,6%	1	11,1%
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	24	58,5%	8	19,5%	9	22,0%
	kobiety	12	60,0%	5	25,0%	3	15,0%
	mężczyźni	12	57,1%	3	14,3%	6	28,6%
łącznie		73	52,9%	26	18,8%	39	28,3%
dokładny test Fishera dla grup pacjentów				p=0,201			
dokładny test Fishera dla płci				p=0,268			

Wykres 6. Miejsce zamieszkania pacjentów z podziałem na płeć



ZAWODY WYKONYWANE PRZEZ PACJENTÓW POSZCZEGÓLNYCH BADA- NYCH GRUP

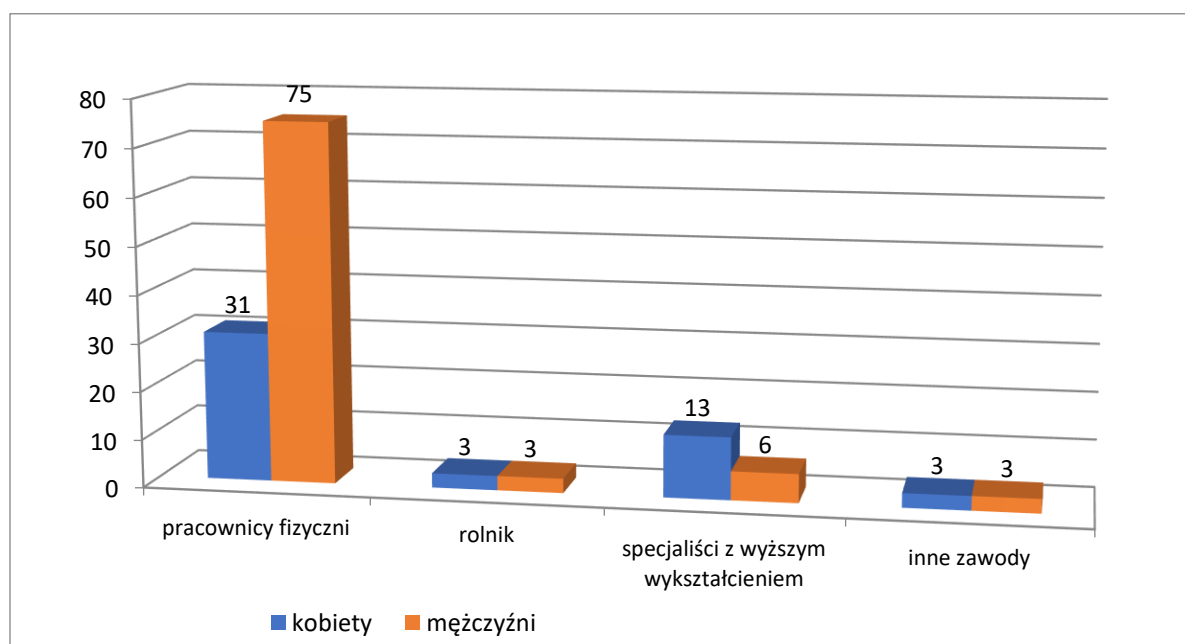
Analizowani pacjenci wykonywali różnorodne zawody. Dominowali pacjenci zatrudnieni, jako pracownicy fizyczni w tym z narażeniem na zapylenie w miejscu pracy: 106/138 (76,8%) pacjentów. Pracownikami fizycznymi było wśród pacjentów z gruźlicą 69/78 (88,5%), wśród pacjentów z izolacją prątków niegruźliczych 8/19 (42%), a wśród pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT 29/41 (70,7%).

Tabela 10. Rozkład rodzajów wykonywanych zawodów w poszczególnych grupach z podziałem na płeć

grupa pacjentów	płeć	pracownicy fizyczni		rolnicy		specjaliści z wyższym wykształceniem / pracownicy biurowi		inne zawody	
		n	%	n	%	n	%	n	%
z gruźlicą [n=78]	łącznie	69	88,5%	3	3,8%	5	6,4%	1	1,3%
	kobiety	17	85,0%	1	5,0%	2	10,0%		0,0%
	mężczyźni	52	89,7%	2	3,4%	3	5,2%	1	1,7%
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	8	42,1%	0	0,0%	8	42,1%	3	15,8%
	kobiety	4	40,0%	0	0,0%	5	50,0%	1	10,0%
	mężczyźni	4	44,4%	0	0,0%	3	33,3%	2	22,2%
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	29	70,7%	3	7,3%	6	14,6%	3	7,3%
	kobiety	10	50,0%	2	10%	6	30,0%	2	10,0%
	mężczyźni	19	90,5%	1	4,8%	0	0,0%	1	4,8%
łącznie		106	76,8%	6	4,3%	19	13,8%	7	5,1%
dokładny test Fishera dla grup pacjentów					p<0,001				
dokładny test Fishera dla płci					p=0,017				

Mężczyźni, jak i kobiety w znacznej większości byli zatrudnieni jako pracownicy fizyczni, odpowiednio 75/88 (85%) i 31/50 (70%) pacjentów. Kobiety dominują w grupie pacjentów o zawodach specjalistów z wyższym wykształceniem, w tym pracowników biurowych: 13/50 (26%). Analiza grup zawodowych pacjentów potwierdza statystycznie znamiennej różnicę pomiędzy grupami pacjentów oraz dla płci. Szczegółową analizę wykonywanych zawodów w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli 10, a wśród kobiet i mężczyzn na wykresie 7.

Wykres 7. Rozkład rodzajów wykonywanych zawodów w podziale na płeć



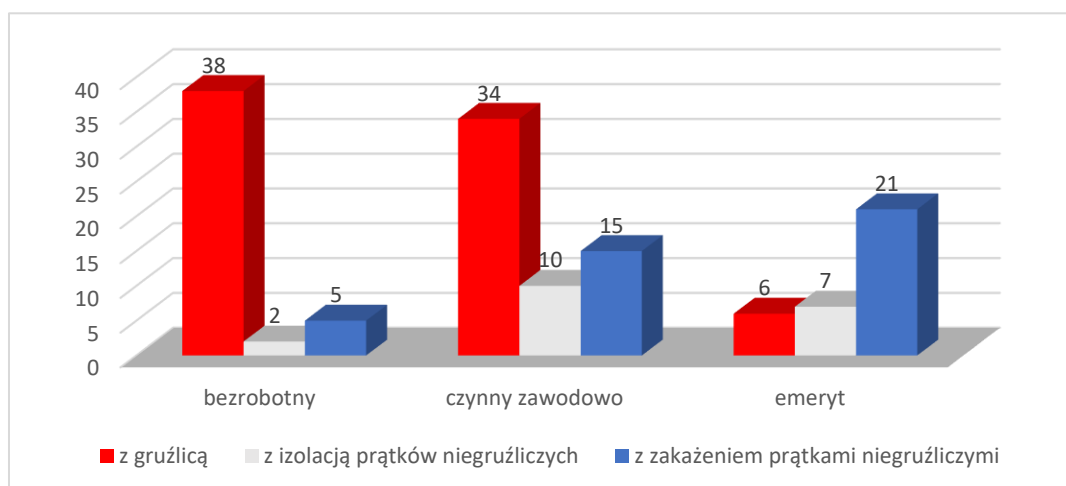
SYTUACJA ZAWODOWA PACJENTÓW

Wśród analizowanych pacjentów wszystkich grup dominowali pacjenci czynni zawodowo 59/138 (42,8%), bezrobotnych było 45/138 (32,6%), a emerytów 34/138 (24,6%). Udział bezrobotnych był największy w grupie pacjentów z gruźlicą 38/78 (48,7%), w grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT najwięcej chorych było czynnych zawodowo 10/19 (52,6%), a w grupie z zakażeniami prątkami MOTT emerytów 21/41 (51,2%). Wśród analizowanych kobiet dominowały kobiety będące na emeryturze 21/50 (42%), następnie czynne zawodowo 16/50 (32%) i bezrobotne 13/50 (26%). Wśród mężczyzn dominowali pracownicy czynni zawodowo 43/88 (48,8%), następnie bezrobotni 32/88 (36,4%) i emeryci 13/88 (14,8%). Wyjątkiem jest grupa pacjentów z gruźlicą, gdzie zarówno wśród mężczyzn, jak i wśród kobiet dominowali pacjenci bezrobotni odpowiednio 28/58 (48,2%) i 11/20 (55%). Analiza sytuacji zawodowej pacjentów wykazuje statystycznie znamiennej różnicę pomiędzy grupami pacjentów oraz dla płci pacjentów. Szczegółowa analiza sytuacji zawodowej pacjentów przedstawiona została w tabeli 6 i na wykresie 7 i 8.

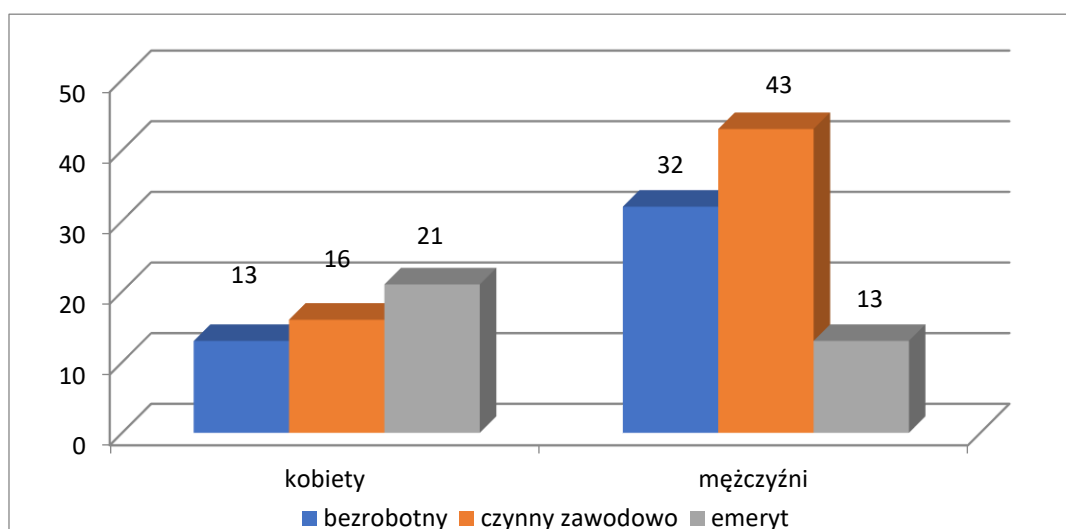
Tabela 11. Sytuacja zawodowa analizowanych pacjentów w poszczególnych grupach z podziałem na płeć

grupa pacjentów	płeć	bezrobotny		czynny zawodowo		emeryt/ka	
		n	%	n	%	n	%
z gruźlicą [n=78]	łącznie	38	48,7%	34	43,6%	6	7,7%
	kobiety	11	55,0%	7	35,0%	2	10,0%
	mężczyźni	28	48,3%	26	44,8%	4	6,9%
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	2	10,5%	10	52,6%	7	36,8%
	kobiety	1	10,0%	4	40,0%	5	50,0%
	mężczyźni	1	11,1%	6	66,7%	2	22,2%
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	5	12,2%	15	36,6%	21	51,2%
	kobiety	1	5,0%	5	25,0%	14	70,0%
	mężczyźni	4	19,0%	10	47,6%	7	33,3%
łącznie		45	32,6%	59	42,8%	34	24,6%
dokładny test Fishera dla grup pacjentów				p<0,001			
dokładny test Fishera dla płci				p=0,002			

Wykres 8. Sytuacja zawodowa analizowanych pacjentów w poszczególnych grupach



Wykres 9. Sytuacja zawodowa analizowanych pacjentów wśród kobiet i mężczyzn



4.2. LOKALIZACJA ZMIAN CHOROBYCH PŁUCNA I/LUB POZAPŁUCNA

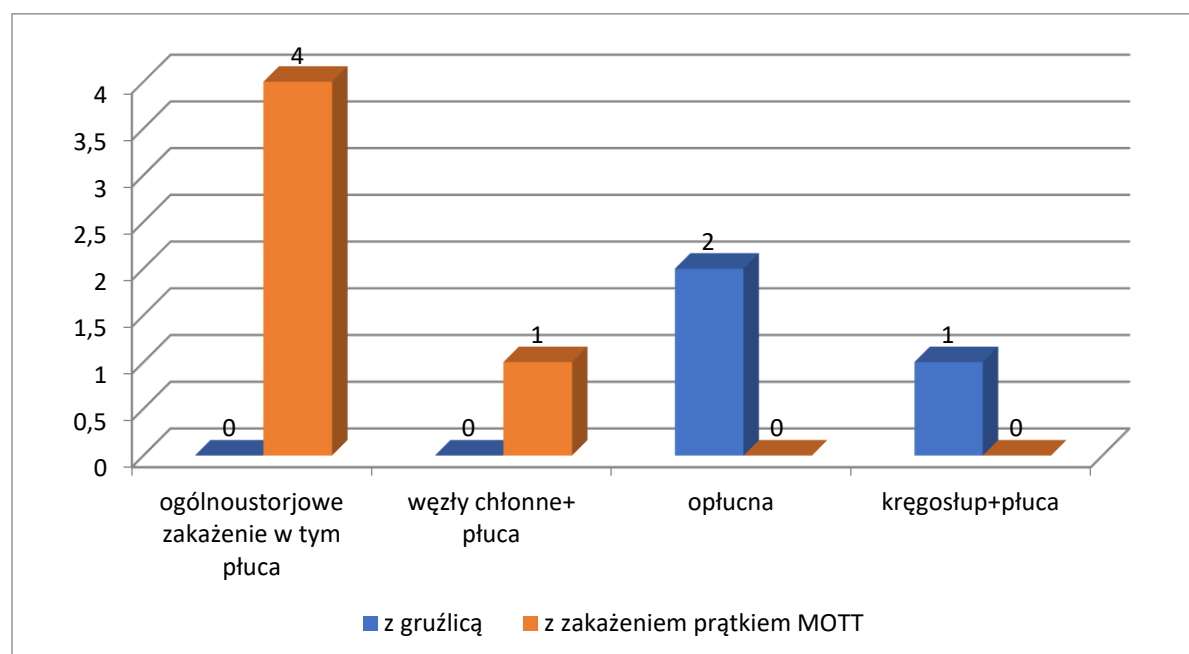
Zmiany chorobowe u analizowanych pacjentów zlokalizowane były głównie w płucach: 130/138 pacjentów; u 8/138 pacjentów lokalizacja była pozapłucna lub płucna oraz o innej lokalizacji. Wśród kobiet dominowała lokalizacja płucna. Tylko u 1 pacjentki z zakażeniem prątkami MOTT wystąpiło zakażenie pozapłucne. Wśród mężczyzn również dominowała lokalizacja zakażenia w płucach, a u 3 pacjentów z gruźlicą i 4 pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT wystąpiło również zakażenie w lokalizacji pozapłucnej. Zakażenia pozapłucne to głównie zakażenia uogólnione w postaci bakteriemii u pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT (4 pacjentów) oraz zakażenia obejmujące opłucną 2 pacjentów z gruźlicą, zakażenie obejmujące kręgosłup u 1 pacjenta z gruźlicą i z zakażenie węzłów chłonnych u 1 pacjenta z zakażeniem

prątkami MOTT. Analiza lokalizacji zmian chorobowych nie wykazuje statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy grupami pacjentów oraz dla płci. Szczegółową analizę lokalizacji zmian chorobowych przedstawiono w tabeli 12 i na wykresie 10.

Tabela 12. Lokalizacja zmian chorobowych w poszczególnych grupach pacjentów i w podziale na płeć

grupa pacjentów	płeć	płuca		pozapłucna	
		n	%	n	%
z gruźlicą [n=78]	łącznie	75	96,2%	3	3,8%
	kobiety	20	100,0%	0	0,0%
	mężczyźni	55	94,8%	3	5,2%
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	19	100,0%	0	0,0%
	kobiety	10	100,0%	0	0,0%
	mężczyźni	9	100,0%	0	0,0%
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	36	87,8%	5	12,2%
	kobiety	19	95,0%	1	5,0%
	mężczyźni	17	81,0%	4	19,0%
łącznie		130	94,2%	8	5,8%
dokładny test Fishera dla grup pacjentów			p=0,171		
dokładny test Fishera dla płci			p=0,144		

Wykres 10. Rozkład lokalizacji zmian chorobowych pozapłucnych w poszczególnych grupach pacjentów



4.3. ROZPOZNANIE PODSTAWOWE

W analizowanej grupie pacjentów podczas przyjmowania do szpitala odnotowano, jako rozpoznanie podstawowe, podejrzenie gruźlicy u 55/138(39,9%) pacjentów, 28/138 (20%) pacjentów

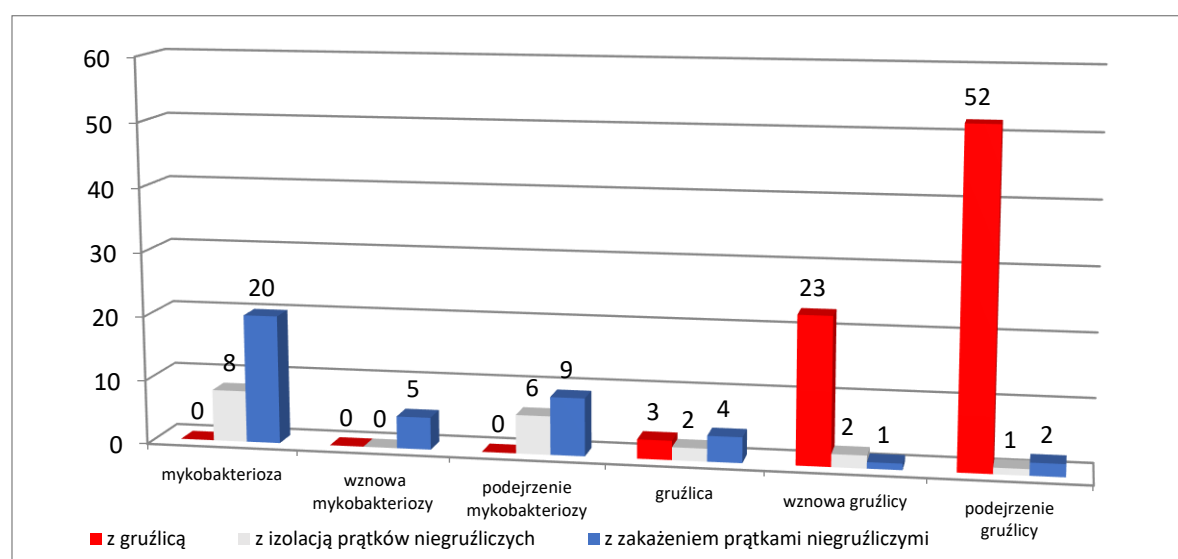
z rozpoznaniem mykobakteriozy, 26/138 (18,8%) z wznową gruźlicy, 15/138 (10,8%), z podejrzeniem mykobakteriozy, 9/138 (6,5%) z rozpoznaniem gruźlicy i 5/138 (3,6%) ze wznową mykobakteriozy.

Tabela 13. Rozpoznania podstawowe pacjentów w poszczególnych grupach pacjentów z podziałem na płeć

grupa pacjentów	płeć	mykobakterioza	wznowa mykobakteriozy	gruźlica	wznowa gruźlicy	podejrzenie gruźlicy	podejrzenie mykobakteriozy
z gruźlicą [n=78]	łącznie	0	0	3	23	52	0
	kobiety	0	0	1	7	12	0
	mężczyźni	0	0	2	16	40	0
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	8	0	2	2	1	6
	kobiety	4	0	1	1	0	4
	mężczyźni	4	0	1	1	1	2
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	20	5	4	1	2	9
	kobiety	5	4	3	1	1	6
	mężczyźni	15	1	1	0	1	3
łącznie		28	5	9	26	55	15
dokładny test Fishera dla grup pacjentów				p<0,001			
dokładny test Fishera dla płci				p=0,008			

Wśród pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT przy przyjęcia do szpitala u 4/41 (9,7%) pacjentów postawiono rozpoznanie gruźlicy, 2/41 (4,8%) podejrzenia gruźlicy i 1/41 (2,4%) wznowy gruźlicy. Wśród pacjentów zakwalifikowanych ostatecznie do grupy pacjentów z izolacją prątków MOTT przy przyjęciu do szpitala u 2/19 (10,5%) postawiono rozpoznanie gruźlicy, u 2/19 (10,5%) wznowy gruźlicy i u 1/19 (5,2%) podejrzenia gruźlicy.

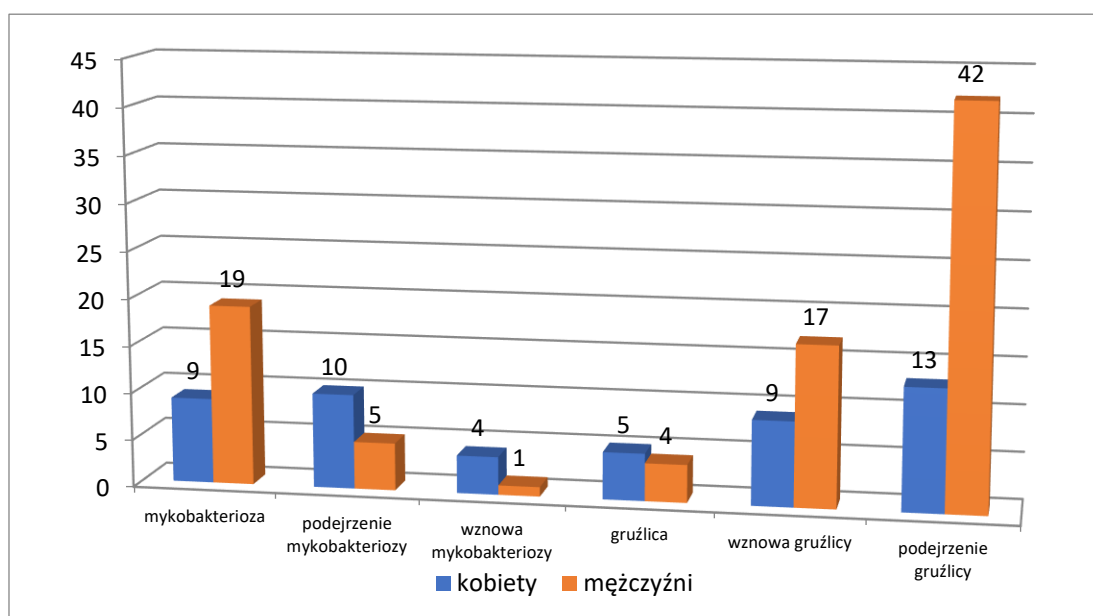
Wykres 11. Rozpoznania podstawowe w poszczególnych grupach pacjentów



U 12/60 (20%) pacjentów łącznie z izolacją i zakażeniem prątkami MOTT podczas przyjęcia do szpitala nie podejrzewano mykobakteriozy tylko gruźlicę. Natomiast u żadnego pacjenta z potwierdzoną bakteriologicznie gruźlicą nie podejrzewano w trakcie diagnostyki mykobakteriozy. Analiza rozpoznań podstawowych pacjentów wykazuje statystycznie znamioną różnicę między grupami pacjentów. Szczegółowa analiza rozpoznań przedstawiona została w tabeli 13 i na wykresie 11.

Wśród kobiet było 13/50 (26%) z podejrzeniem gruźlicy, następnie z podejrzeniem mykobakteriozy 10/50 (20%), wznowy gruźlicy i mykobakteriozy po 9/50 (18%), gruźlicy 5/50 (10%) i wznowy mykobakteriozy 4/50 (8%). Wśród mężczyzn rozkład rozpoznań był następujący: podejrzenie gruźlicy u 42/78 (47,7%), mykobakterioza u 19/78 (21,5%), wznowa gruźlicy u 17/78 (19,3%), podejrzenie mykobakteriozy u 5/78 (5,7%), gruźlica u 4/78 (4,5%) i wznowa mykobakteriozy 1/78 (1,1%). Szczegółowa analiza rozpoznań u kobiet i mężczyzn przedstawiona została na wykresie 12.

Wykres 12. Rozpoznania podstawowe pacjentów podczas przyjęcia do szpitala



4.4. CHOROBY WSPÓŁWYSTĘPUJĄCE

W analizowanej grupie choroby układu krążenia rozpoznano u 48/138 (34,7%) pacjentów, inne choroby płuc u 43/138 (31%), chorobę wrzodową u 13/138 (34,2%), cukrzycę u 11/138 (7,9%), uszkodzenie wątroby u 10/138 (7,2%) i choroby nowotworowe w lokalizacji pozapłucnej u 8/138 (5,7%) oraz zakażenie wirusem HIV u 9/138 (6,5%) pacjentów.

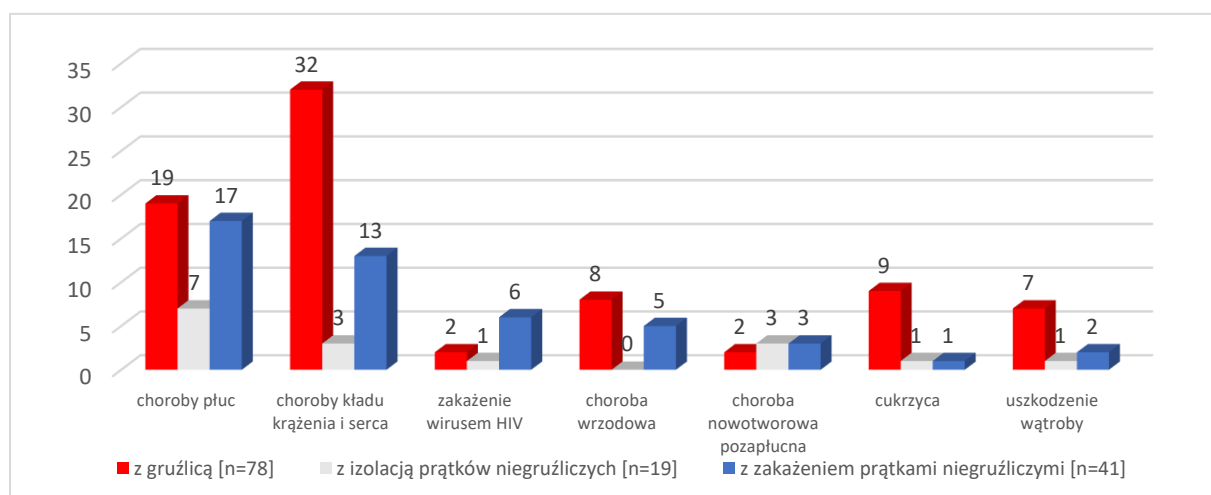
Tabela 14. Rozpoznania współistniejące u pacjentów w poszczególnych grupach

grupa pacjentów	pleć	choroby płuc	choroby układu krążenia	zakażenie wirusem HIV	choroba wrzodowa	choroba nowotworowa pozapłucna	cu krzyca	uszkodzeni wątroby
z gruźlicą [n=78]	łącznie	19	32	2	8	2	9	7
	kobiety	6	9	0	2	1	6	3
	mężczyźni	13	23	2	6	1	3	4
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	7	3	1	0	3	1	1
	kobiety	5	1	0	0	2	0	1
	mężczyźni	2	2	1	0	1	1	0
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	17	13	6	5	3	1	2
	kobiety	8	6	1	1	2	1	2
	mężczyźni	9	7	5	4	1	0	0
łącznie		43	48	9	13	8	11	10
dokładny test Fishera dla grup pacjentów		p=0,139	p=0,107	p=0,045	p=0,326	p=0,076	p=0,213	p=1,0
dokładny test Fishera dla płci		p=0,251	p=0,711	p=0,156	p=0,375	p=0,119	p=0,097	p=1,00

Wśród pacjentów statystycznie znamiennej różnicy wykazano tylko między grupami pacjentów z rozpoznaniem zakażenia wirusem HIV. Rozpoznano je u 6/41 (14,6%) w grupie z zakażeniem prątkami MOTT, u 2/78 (2,5%) pacjentów z gruźlicą i u 1/19 pacjenta z izolacją prątków MOTT. Nie wykazano różnic dla płci.

Szczegółową analizę rozpoznań chorób współwystępujących przedstawiono w tabeli 14 i na wykresie 13. Wśród kobiet dominowały pacjentki z chorobami płuc oraz z chorobami serca i układu krążenia odpowiednio 19/50 (38%) i 16/50 (32%). Wśród mężczyzn dominowali pacjenci z rozpoznaniem chorób układu krążenia oraz chorób płuc odpowiednio 32/88 (36,6%) i 24/88 (27,7%). Analiza rozpoznań współistniejących badanych pacjentów nie wykazuje statystycznie znamiennej różnicy między grupami pacjentów.

Wykres 13. Rozpoznania współistniejące pacjentów poszczególnych grup



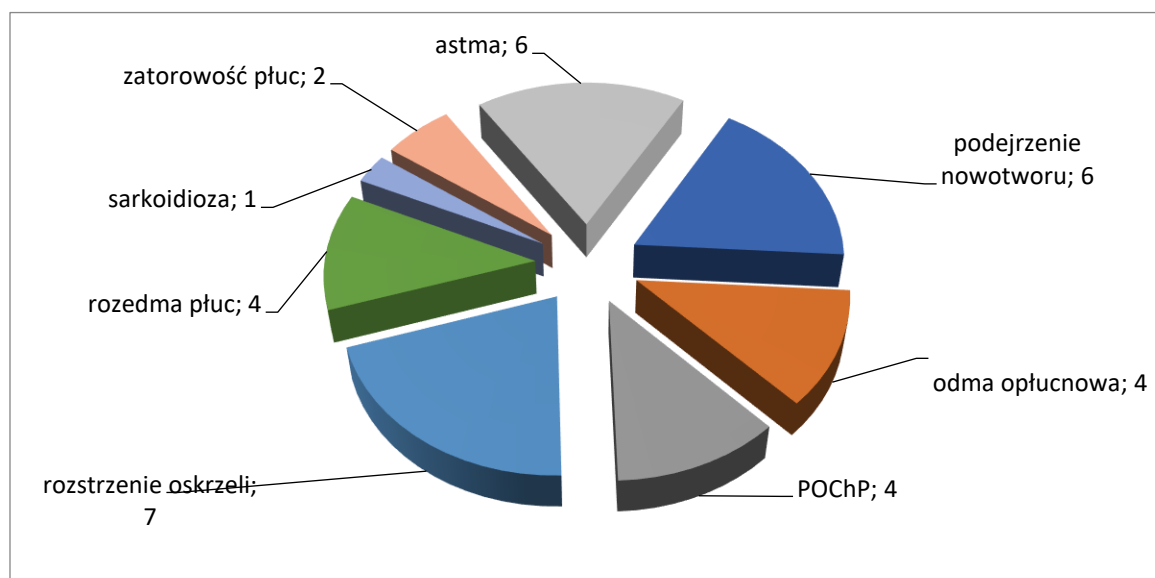
4.5. CHOROBY UKŁADU ODDECHOWEGO

Według karty informacyjnej opisującej przebieg hospitalizacji u 36/138 (24,6%) pacjentów odnotowano współwystępujące choroby płuc. W tabeli 15 i na wykresie 14 przedstawiono rozkład szczegółowych rozpoznań dotyczących układu oddechowego. Najczęstszym rozpoznaniem dotyczącym płuc były rozstrzenie oskrzeli i guzy płuc po 7/138 (5%) pacjentów, następnie odnotowano astmę oskrzelową u 6/138 (4,3%) pacjentów i POChP u 5/138 (3,6%). Analiza chorób układu oddechowego badanych pacjentów wykazała statystycznie znamiennej różnicę między grupami dla rozpoznania rozstrzeni oskrzeli przy analizie płci oraz dla rozpoznania astma dla grup pacjentów.

Tabela 15. Rozpoznania chorób współistniejących dotyczących układu oddechowego wśród pacjentów poszczególnych grup i z podziałem na płeć

grupa pacjentów	płeć	podejrzenie nowotworu	odma opłucnowa	POChP	rozstrzenie oskrzeli	rozedma płuc	sarkoidoza	zatorowość płuc	astma
z gruźlicą [n=78]	łącznie	3	3	1	2	3	0	1	1
	kobiety	2	0	1	1	1	0		
	mężczyźni	1	3		1	2	0	1	1
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	2	0	1	3	0	0	0	1
	kobiety	1	0		3		0	0	1
	mężczyźni	1	0	1	0	0	0	0	
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	1	1	2	2	1	1	1	4
	kobiety	1	1		2		1		3
	mężczyźni	0	0	2	0	1	0	1	1
łącznie		6	4	4	7	4	1	2	6
dokładny test Fishera dla grup pacjentów		p=0,331	p=1,00	p=0,25	p=0,069	p=1,00	p=0,435	p=1,00	p=0,03
dokładny test Fishera dla płci		p=0,189	p=1,00	p=1,00	p=0,009	p=1,00	p=0,362	p=0,53	p=0,12

Wykres 14. Choroby współistniejące dotyczące układu oddechowego



4.6. CHOROBY UKŁADU KRAŻENIA

Według karty informacyjnej opisującej przebieg hospitalizacji u 37/138 (26,8%) pacjentów odnotowano choroby współwystępujące związane z układem krążenia. Pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego było 16/138 (11,5%), a chorobą wieńcową w wywiadzie 10/138 (7,2%). Wśród pacjentów z gruźlicą dominowali pacjenci z nadciśnieniem tętniczym 10/78 (12,8%), a w grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT 2/19 (10,5%) miało nadciśnienie tętnicze i 1/19 (5,2%) niewydolność serca. W grupie pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT 14/41 (34,1%) pacjentów miało ten typ chorób, 8/41 (19,5%) pacjentów miało chorobę wieńcową, 4/41 (9,7%) nadciśnienie tętnicze i 2/41 (4,8%) zakrzepicę żył kończyn dolnych. Analiza rozpoznań szczegółowych dotyczących chorób układu krążenia badanych pacjentów wykazała statystycznie znaczącą różnicę wyłącznie dla rozpoznania choroby wieńcowej między grupami pacjentów. Szczegółowy opis rozpoznań chorób dotyczących układu krążenia przedstawiono w tabeli nr 16.

Tabela 16. Rozpoznania chorób współistniejących dotyczące układu krążenia

grupa pacjentów	pleć	nadciśnienie tętnicze	choroba wieńcowa	niewydolność serca	zakrzepica żył w wywiadzie
z gruźlicą [n=78]	łącznie	10	2	4	4
	kobiety	2	2	1	0
	mężczyźni	8	0	3	4
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	2	0	1	0
	kobiety	0	0	1	0
	mężczyźni	2	0	0	0
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	4	8	0	2
	kobiety	3	3	0	1
	mężczyźni	1	5	0	1
łącznie		16	10	5	6
dokładny test Fishera dla grup pacjentów		p=0,930	p=0,003	p=0,452	p=0,862
dokładny test Fishera dla płci		p=0,786	p=0,496	p=1,00	p=0,417

4.7. ZAKAŻENIA WIRUSEM HIV I WIRUSAMI ZAPALENIA WĄTROBY

W analizowanej grupie odnotowano 9 pacjentów (8 mężczyzn i 1 kobieta) z zakażeniem wirusem HIV. Wśród tych pacjentów 6/41 sklasyfikowano jako chorych z zakażeniem prątkami MOTT, 1/19 z izolacją prątków MOTT i 2/78 z gruźlicą. U 1/138 wykryto HBs Ag przy 23/138 (13,3%) pacjentów zbadanych w tym kierunku. U 2/138 wykryto anty-HCV przy 15/138 (10,8%) przebadanych. W historii hospitalizacji informacje o wykonanym badaniu w kierunku wirusa HIV odnotowano u 13/138 (9,4%) pacjentów. Szczegółowy opis badań w kierunku zakażenia wirusem HIV i WZW B i C przedstawiono w tabeli nr 17.

Tabela 17. Pacjenci z zakażeniem wirusem HIV i wirusami zapalenia wątroby typu B i C

grupa pacjentów n=138	płeć	Zakażenie wirusem HIV w rozpoznaniu	HBs Ag		anty HCV		anty HIV	
			Liczba zbadanych	Liczba dodatnich wyników	Liczba zbadanych	Liczba dodatnich wyników	Liczba zbadanych	Liczba dodatnich wyników
z gruźlicą [n=78]	łącznie	2	12	0	8	0	3	0
	kobiety	0	4	0	2	0	0	0
	mężczyźni	2	8	0	6	0	3	0
z izolacją prątków nie- gruźliczych [n=19]	łącznie	1	2	0	1	0	1	1
	kobiety	0	1	0	0	0	0	0
	mężczyźni	1	1	0	1	0	2	1
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	6	9	1	6	2	9	6
	kobiety	1	3	0	2	1	2	1
	mężczyźni	5	6	1	4	1	6	5
łącznie		9	23	1	15	2	13	7

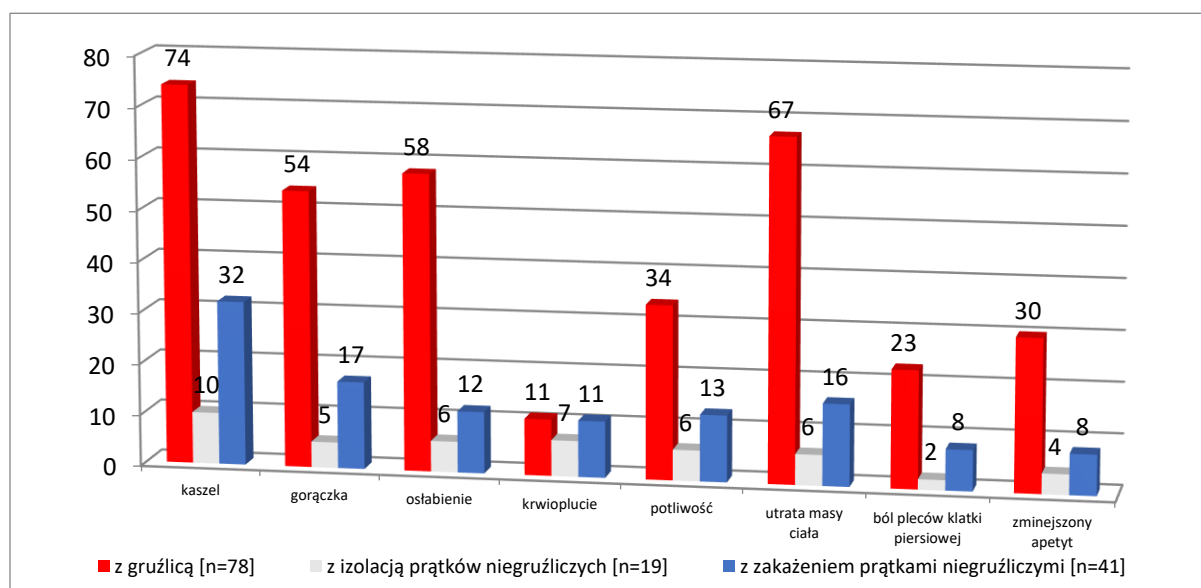
4.8. OBJAWY KLINICZNE PODCZAS PRZYJĘCIA DO SZPITALA

Najczęstszym objawem zgłaszanym przez 116/138 (84%) chorych był kaszel. Następnym była utrata masy ciała u 89/138 (64,5%) oraz gorączka i osłabienie po 76/138 (55%) pacjentów. Kaszel był dominującym objawem zarówno u pacjentów z gruźlicą 74/78 (94,8%), jak i z izolacją prątków MOTT 10/19 (52%) i z zakażeniem prątkami MOTT 32/41 (78%). Utrata masy ciała najczęściej występowała w grupie pacjentów z gruźlicą 67/78 (85,9%), w szczególności u mężczyzn 50/78 (64,1%). Gorączka i osłabienie również częściej występowała w grupie pacjentów z gruźlicą 54/78 (69,2%), w szczególności u mężczyzn 40/88 (69%). Wśród pacjentów z izolacją i/lub zakażeniem prątkami MOTT kaszel występował ze zbliżoną częstością u kobiet (20/30 66,6%) i mężczyzn (21/30 70%). W grupie pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT obok kaszlu częstym objawem była gorączka u 17/41 (41,7%) pacjentów i utrata masy ciała u 16/41 (39%) oraz osłabienie i krwiotłucie odpowiednio u 12/41 (29,2%) i u 11/41 (26,8%) pacjentów. Wśród mężczyzn najczęstszym objawem był kaszel 77/88 (87,5%), dalej utrata masy ciała 63/88 (71,5%) i gorączka 53/88 (60,2%). Wśród kobiet najczęstszymi objawem był kaszel 39/50 (78%), następnie utrata masy ciała 23/50 (46%), osłabienie 28/50 (56%) i gorączka 23/50 (46%). Analiza statystyczna występowania poszczególnych objawów wykazała znamienne różnice pomiędzy grupami pacjentów dla objawów takich jak kaszel, gorączka, osłabienie, utrata masy ciała i krwiotłucie. Szczegółową analizę występowania poszczególnych objawów przedstawiono w tabeli 18 i na wykresie 15.

Tabela 18. Rozkład objawów, jakie zgłaszali pacjenci podczas przyjęcia do szpital wśród pacjentów z mykobakteriozą i gruźlicą w podziale na płeć

grupa pacjentów	zmniejszony apetyt		ból w klatce piersiowej		utrata masy ciała		potliwość		krwiopłucie		osłabienie		gorączka		kaszel	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
płeć	30	38,5	23	29,5	67	86	34	43,6	11	14,1	58	74,4	54	69,2	74	94,9
łącznie	8	40	9	45	17	85	11	55	4	20	16	80	14	70	19	95
kobiety	22	37,9	14	24,1	50	86,2	23	39,7	7	12,1	42	72,4	40	69	55	94,8
mężczyźni	4	21	2	10,5	6	31,6	6	31,6	7	36,8	6	31,6	5	26,3	10	52,6
łącznie	3	30	1	10	2	20	2	20	4	40	4	40	2	20	5	50
kobiety	1	11	1	11,1	4	44,4	4	44,4	3	33,3	2	22,2	3	33,3	5	50
mężczyźni	8	19,5	8	19,5	16	39	13	31,7	11	26,8	12	29,3	17	41,5	32	78
łącznie	3	15	6	30	7	35	8	40	5	25	8	40	7	35	15	75
kobiety	5	23,8	2	9,5	9	42,9	5	23,8	6	28,6	4	19	10	47,6	17	80,9
mężczyźni	42	30,4	33	23,9	89	64,5	53	38,4	29	21	76	55,1	76	55,1	116	84
łącznie																
dokładny test Fishera dla grup pacjentów	p=0,069		p=0,174		p<0,001	0	p=0,40		p=0,046		p<0,001		p<0,001		p<0,001	
dokładny test Fishera dla płci	p=0,703		p=0,101		p=0,027		p=0,586		p=0,286		p=1,00		p=0,113		p=0,113	

Wykres 15. Objawy, jakie zgłaszali pacjenci podczas przyjęcia do szpitala



4.9. CZYNNIKI RYZYKA ZAKAŻENIA PRĄTKAMI

Wśród wszystkich analizowanych pacjentów do najczęstszych czynników ryzyka należał nikotynizm 93/138 (67,4%) pacjentów, następnie zapylenie w miejscu pracy 59/138 (42,8%) i alkoholizm 44/138 (32%). W grupie pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT do najczęstszych czynników ryzyka należał nikotynizm 19/41 (46,3%) pacjentów, zapylenie w miejscu pracy 15/41 (36,6%) i zakażenie wirusem HIV 6/41 (14,6%). W grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT poniżej 1/3 pacjentów miało odnotowany jakikolwiek czynnik ryzyka, najczęściej była to cukrzyca 6/19 (31,6%) i nikotynizm 5/19 (26,3%). Wśród pacjentów z gruźlicą dominowały 3 czynniki ryzyka: palenie papierosów 69/78 (88,5%), zapylenie w miejscu pracy 42/78 (53,8%) i alkoholizm 40/78 (51,3%). Analiza rodzajów czynników ryzyka jakie odnotowano u pacjentów podczas przyjęcia do szpitala wykazała statystycznie znamienne różnice między grupami pacjentów dla zapylenia, alkoholizmu, nikotynizmu i zakażenia wirusem HIV oraz pomiędzy grupami dla płci: dla zapylenia, alkoholizmu, nikotynizmu oraz chorób nowotworowych. Rozkład występowania poszczególnych czynników ryzyka w grupach pacjentów przedstawiono w tabeli 19 i na wykresie 16.

Analizowani pacjenci wszystkich grup i płci mieli różnorodne czynniki ryzyka zakażenia. Wśród całej analizowanej grupy u 39/138 (28,3%) pacjentów odnotowano powyżej 2 czynników ryzyka nabycia zakażenia prątkami, 38/138 (27,5%) miało 2 czynniki, a 38/138 (27,5%) pacjentów miało stwierdzony 1 czynnik ryzyka, u 23/138 (16,7%) nie stwierdzono ani jednego czynnika ryzyka.

Tabela 19. Czynnika ryzyka pacjentów w poszczególnych grupach z podziałem na płeć

grupa pacjen- tów	płeć	zapylenie w miejscy pracy		nikotynizm		alkoholizm		narkoma- nia		choroby nowotwo- rowe		cukrzyca		zakażenie wirusem HIV	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
z gruźlicą [n=78]	łącznie	42	53,8	69	88,5	40	51,3	1	1,3	8	10,3	9	11,5	2	2,6
	kobiety	4	20	13	65	6	30	0	0	4	20	6	30	0	0
	mężczyźni	38	65,5	56	96,6	34	58,6	1	1,7	4	6,9	3	5,2	2	3,4
z izolacją prątków nie- gruźliczych [n=19]	łącznie	2	10,5	5	26,3	1	5,3	1	5,3	6	31,6	1	5,3	1	5,3
	kobiety	0	0	0	0	0	0	0	0	4	40	0	0	0	0
	mężczyźni	2	22,2	5	55,6	1	11,1	1	11,1	2	22,2	1	11,1	1	11,1
z zakażeniem prątkami nie- gruźliczymi [n=41]	łącznie	15	36,6	19	46,3	3	7,3	4	9,8	5	12,2	1	2,4	6	14,6
	kobiety	2	10	6	30	0	0%	1	5%	4	20	1	5	1	5
	mężczyźni	13	61,9	13	61,9	3	14,3	3	14,3	1	4,8	0	0	5	23,8
łącznie		59	42,8	93	67,4	44	31,9	6	4,3	19	13,8	1	8	9	6,5
dokładny test Fishera dla grup pacjentów		p=0,001		p<0,001		p<0,001		p=0,079		p=0,064		p=0,213		p=0,045	
dokładny test Fishera dla płci		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p=0,417		p=0,018		p=0,097		p=0,156	

Analiza liczby czynników ryzyka jakie odnotowano u pacjentów podczas przyjęcia do szpitala wykazała statystycznie znamienne różnice między grupami pacjentów, w tym dla płci. Szczegółowe dane umieszczono w tabeli 20.

Wykres 16. Czynnika ryzyka pacjentów

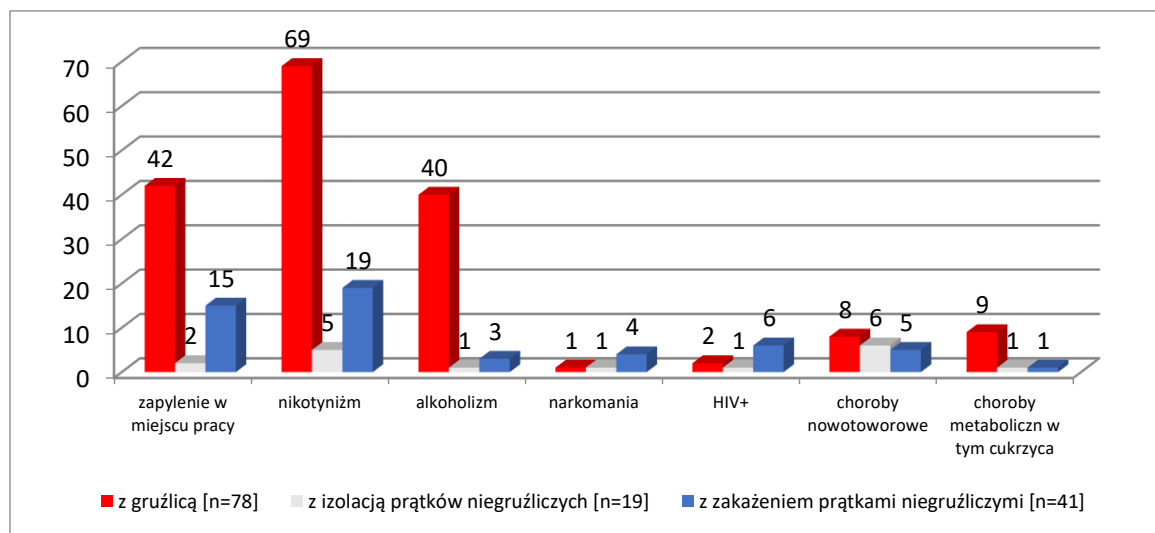


Tabela 20. Liczba czynników ryzyka w poszczególnych grupach pacjentów

grupa pacjentów	płeć	brak		1		2		> 2	
		n	%	n	%	n	%	n	%
z gruźlicą [n=78]	łącznie	4	5,1	17	21,8	25	32,1	32	41,0
	kobiety	2	9,5	10	47,6	5	23,8	4	19,0
	mężczyźni	2	3,	8	13,8	20	34,5	28	48,3
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	9	47,4	7	36,8	1	5,3	2	10,5
	kobiety	6	60,0	4	40	0	0	0	0
	mężczyźni	3	33,3	3	33,3	1	11,1	2	22,2
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	10	24,4	14	34,1	12	29,3	5	12,2
	kobiety	8	38,1	11	52,4	2	9,5	0	0,0
	mężczyźni	2	10,0	3	15,0	10	50,0	5	25,0
łącznie		23	16,7	38	27,5	38	27,5	39	28,3
dokładny test Fishera dla grup pacjentów					p<0,001				
dokładny test Fishera dla płci					p<0,001				

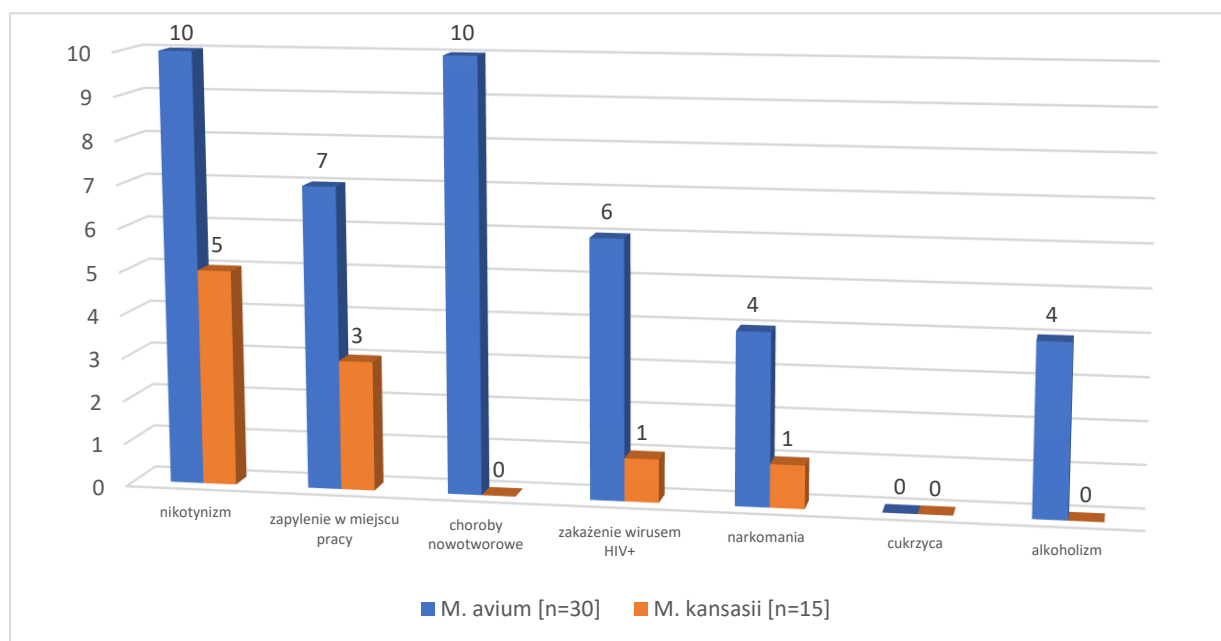
W celu określenia związku izolowanego szczepu z możliwym czynnikiem ryzyka wykonano analizę czynników ryzyka dla poszczególnych gatunków prątków niegruźliczych. Wśród pacjentów z izolacją i / lub zakażeniem prątkami niegruźliczymi MOTT nikotynizm i choroby nowotworowe wystąpiły u największej liczby pacjentów po 10/30 (33,3%) w zakażeniach *M. avium*.

Tabela 21. Analiza czynników ryzyka dla pacjentów z izolacją i zakażeniem poszczególnym gatunkiem prątków niegruźliczych MOTT

	narkomania		alkoho- lizm		nikoty- nizm		choroby no- wotworowe		cukrzyca		zakażenie wirusem		zapylenie w miejscu	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>M. avium</i> [n=30]	4	13,3	4	13,3	10	33,3	10	33,3	0	0	6	20	7	23,3
<i>M. kansasii</i> [n=15]	1	6,7	0	0	5	33,3	0	0	0	0	1	6,7	3	20
<i>M. xenopii</i> [n=4]	0	0	0	0	4	100	0	0	0	0	0	0	3	75
<i>M. intracellulare</i> [n=3]	0	0	0	0	2	66,7	1	33,3	2	66,7	0	0	1	33,3
<i>M. abscessus</i> [n=2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>M. fortuitum</i> [n=2]	0	0	0	0	1	50	0	0	0	0	0	0	1	50
<i>M. malmoense</i> [n=2]	0	0	0	0	1	50	0	0	0	0	0	0	1	50
<i>M. chelonae</i> [n=1]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>M. goodii</i> [n=1]	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0	0	0	1	100
łącznie [n=60]	5	8,3	4	6,7	24	40	11	18,3	2	3,3	7	11,7	17	28,3

Zapylenie w miejscu pracy jako czynnik ryzyka izolacji i / lub zakażenia dla pacjenta, u którego wyizolowano również *M. avium* wystąpiło u 7/30 (23,3%) oraz *M. kansasii* 3/15 (20%) i *M. xenopii* 3/4 (75%). Szczegółowy rozkład poszczególnych czynników ryzyka izolacji i / lub zakażenia prątkami MOTT w podziale na gatunki przedstawiono w tabeli 21 i wykresie 17.

Wykres 17. Czynniki ryzyka u pacjentów, od których izolowano *M. avium* i *M. kansasii*



4.10. DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA

OCENA STANU ZAPALNEGO – BADANIE CRP, OB I MORFOLOGII KRWI OBWODOWEJ

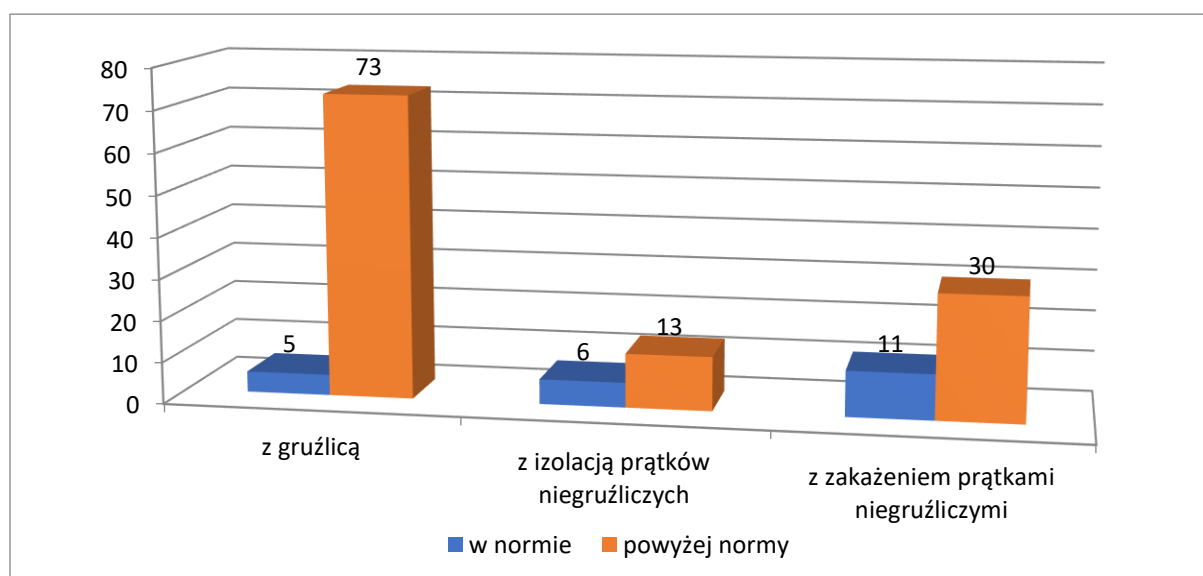
Podczas przyjęcia do szpitala, każdy pacjent miał wykonywane podstawowe badania laboratoryjne w celu oceny parametrów stanu zapalnego oraz morfologii krwi obwodowej. Dla oceny stanu zapalnego w latach 2006-2010 wykorzystywano w tym celu głównie badanie OB, w późniejszych latach 2011-2013 zmiennie OB i CRP lub oba równocześnie, a w latach 2014-2016 prawie wyłącznie oznaczano CRP.

Wśród pacjentów z gruźlicą dominowali pacjenci z podwyższonymi stężeniami CRP i wartościami OB. W grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT oraz zakażeniem tymi prątkami wartości podwyższone wystąpiły w mniejszym odsetku niż u pacjentów z gruźlicą, odpowiednio u 13/19 (68,4%) i 30/41 (73,2%) do 73/78 (93,6%) pacjentów z gruźlicą. Analiza wymienionych parametrów stanu zapalnego pacjentów podczas przyjęcia do szpitala wykazała statystycznie znamienne różnice pomiędzy grupami pacjentów w tym dla płci. Szczegółową analizę wartości przedstawiono w tabeli 22 i wykresie 18.

Tabela 22. Wykładniki stanu zapalnego w grupach z podziałem na płeć

grupa pacjentów	płeć	OB / CRP w normie		OB>30mm/h CRP>5 mg/l	
		n	%	n	%
z gruźlicą [n=78]	łącznie	5	6,4%	73	93,6%
	kobiety	1	5,0%	19	95,0%
	mężczyźni	4	6,9%	54	93,1%
z izolacją prątków nie- gruźliczych [n=19]	łącznie	6	31,6%	13	68,4%
	kobiety	3	30,0%	7	70,0%
	mężczyźni	3	33,3%	6	66,7%
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	11	26,8%	30	73,2%
	kobiety	8	40,0%	12	60,0%
	mężczyźni	3	14,3%	18	85,7%
łącznie		22	15,9%	116	84,1%
dokładny test Fishera dla grup pacjentów			p<0,001		
dokładny test Fishera dla płci			p=0,037		
normy: OB < 30 mm/h, CRP <5mg/l					

Wykres 18. Wykładniki stanu zapalnego w grupach pacjentów



Mediana wartości OB dla całej grupy wyniosła 64mm/h, a CRP 58mg/l. W grupie pacjentów z gruźlicą mediana wartości OB wyniosła 95mm/h, CRP 85,7mg/l. W grupie pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT mediana wartości CRP wyniosła 33,8 mg/l, OB 24mm/h. Mediana wartość CRP w grupie chorych z izolacją prątków MOTT wyniosła 11,7 mg/l a OB 24mm/h i były najniższe we wszystkich grupach badanych. Analiza podanych wartości wykazała statystycznie znamienne różnice pomiędzy grupami pacjentów.

W całej badanej grupie 88/138 (63,7%) pacjentów miało prawidłowe stężenia hemoglobiny. Prawidłowe stężenia hemoglobiny odpowiednio w grupach stwierdzono u chorych z gruźlicą

37/78 (47,4%), z izolacją prątków MOTT u 18/19 (94,7%) i u 33/41 (80,5%) z zakażeniem prątkami MOTT. Wśród analizowanych kobiet 34/50 (68%) miało prawidłowe stężenia hemoglobiny, a wśród mężczyzn 44/88 (61,3%).

Stwierdzono też, że większość pacjentów prezentowała prawidłową liczbę leukocytów - 83/138 (60,1%), a u 43/138 (31,2%) pacjentów liczba leukocytów był powyżej normy, tylko u 12/138 (8,7%) pacjentów liczba leukocytów była obniżona.

U ponad połowy analizowanych pacjentów 74/138 (53,6%) liczba płytek krwi w morfologii krwi obwodowej mieściła się w zakresie normy. U 45/78 (57,7%) chorych z gruźlicą odnotowano trombocytozę, w tym u 35/58 (60%) mężczyzn i 10/20 (50%) kobiet. Wśród pacjentów z izolacją prątków MOTT u 13/19 (68,4%), a u 34/41 (82,9%) z zakażeniem prątkami MOTT liczba płytek krwi była prawidłowa.

Analiza stężeń hemoglobiny i częstości nieprawidłowości w liczbie leukocytów i płytek krwi u pacjentów podczas przyjęcia do szpitala wykazała statystycznie znamiennej różnicę pomiędzy grupami (dla wszystkich wymienionych parametrów) w tym dla płci (dla liczby płytek krwi). Szczegółową analizę wyników oznaczenia, leukocytów i płytek krwi przedstawia tabela 23.

Tabela 23. Analiza wyników morfologii krwi obwodowej (liczba pacjentów)

grupa pacjentów	płeć	hemoglobina [norma 13-18 g/dl]	leukocyty [norma 4-11 G/l]	płytki krwi [norma 150- 400*10 ³ G/L]	
		poniżej normy	powyżej normy	trombocy- toza	trombo- cytopenia
z gruźlicą [n=78]	łącznie	41(52,6%)	32 (41%)	45 (57,7%)	6 (7,7%)
	kobiety	12 (60%)	8 (40%)	10 (50%)	1 (5%)
	mężczyźni	29 (50%)	24 (41,4%)	35 (60,3%)	5 (8,6%)
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	1 (5,3%)	5 (26,3%)	4 (21,1%)	2 (10,5%)
	kobiety	1 (11,1%)	2 (22,2%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)
	mężczyźni	0(0%)	3 (30%)	2 (20%)	1 (10%)
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	8 (19,5%)	6 (14,6%)	6 (14,6%)	1 (2,4%)
	kobiety	3 (15%)	2 (10%)	2 (10%)	0(0%)
	mężczyźni	5 (23,8%)	4 (19%)	4 (19%)	1 (4,8%)
łącznie		50 (36,2%)	43 (31,2%)	64 (46,4%)	
dokładny test Fishera dla grup pacjentów		p<0,001	p=0,038	p<0,001	
dokładny test Fishera dla płci		p=0,467	p=0,292	p=0,043	

Mediana stężenia hemoglobiny u pacjentów wszystkich analizowanych grup wyniosła 12,5g/dl. Dla poszczególnych grup mediana stężeń była zbliżona (11,7g/dl; 13,7 g/dl; 13,2 g/dl).

Mediana liczba leukocytów w morfologii krwi obwodowej poszczególnych grup pacjentów wyniosła odpowiednio dla grup 10,3 G/l; 7,3 G/l; 7,5G/l, była zbliżona do mediany wartości wszystkich analizowanych pacjentów 8,7G/l i mieściła się w zakresie wyników prawidłowych.

Mediana liczby płytek krwi w morfologii krwi obwodowej dla wszystkich analizowanych pacjentów wyniosła 363 ($\times 10^3$ G/l), dla pacjentów z gruźlicą 476 ($\times 10^3$ G/l), pacjentów z izolacją prątków MOTT 273 ($\times 10^3$ G/l), a dla pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT 263 ($\times 10^3$ G/l).

Analiza wskazanych powyżej wartości u pacjentów podczas przyjęcia do szpitala nie wykazała statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy grupami.

OCENA AKTYWNOŚCI AMINOTRANSFERAZ ALANINOWEJ (ALAT) I ASPARAGINIANOWEJ (ASPAT)

Każdy pacjent podczas przyjęcia do szpitala miał wykonane badanie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej w celu oceny funkcji wątroby przed ewentualnym włączeniem hepatotoksycznych leków przeciwprątkowych.

Mediana aktywności enzymów wątrobowych dla wszystkich analizowanych pacjentów wyniosła dla ALAT 19 U/l i AspAT 22U/l. W grupie pacjentów z gruźlicą mediana aktywności ALAT wyniosła 21 U/l i AspAT 24,5 U/l, w grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT 15 U/l a AspAT 20 U/l, a w grupie pacjentów z zakażeniem prątkiem MOTT 18,1 U/l i AspAT 21U/l. Analiza rozkładu aktywności aminotransferaz podczas przyjęcia do szpitala nie wykazała statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy grupami pacjentów.

U większości analizowanych pacjentów 112/138 (81,1%) aktywności aminotransferaz wątrobowych były prawidłowe. W grupie pacjentów z gruźlicą dotyczyło to 57/78 (73%) chorych, w grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT wszystkich chorych, a wśród pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT 36/41(87,8%) pacjentów.

W trakcie hospitalizacji i stosowania hepatotoksycznych leków przeciwprątkowych u 28/138 (20%) pacjentów doszło do podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych. Wśród pacjentów z gruźlicą wystąpiło to u 23/78 (29,5%), u pacjentów z izolacją prątków MOTT 1/19 (5%) i wśród pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT u 4/41 (9,7%). Analiza aktywności aminotransferaz podczas przyjęcia do szpitala wykazała statystycznie znamiennej różnice pomiędzy grupami pacjentów. Szczegółowy rozkład wyników oznaczeń enzymów wątrobowych w grupach przedstawiono w tabeli 24.

Tabela 24. Aktywność aminotransferaz przy przyjęciu do szpitala oraz ich wzrost w trakcie hospitalizacji w podziale na grupy i płeć pacjentów

grupa pacjentów	pleć	przy przyjęciu w normie	przy przyjęciu zwiększona ak- tywność	w trakcie hospitalizacji wzrost aktywności
z gruźlicą [n=78]	łącznie	57 (73,1%)	21 (26,9%)	23 (29,5%)
	kobiety	15 (75%)	5 (25%)	3 (15%)
	mężczyźni	42 (72,4%)	16 (27,6%)	20 (34,5%)
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	19 (100%)	0 (0%)	1 (5,3%)
	kobiety	9 (100%)	0 (0%)	1 (11,1%)
	mężczyźni	10 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
z zakażeniem prąt- kami niegruźli- czymi [n=41]	łącznie	36 (87,8%)	5 (12,2%)	4 (9,8%)
	kobiety	19 (95%)	1 (5%)	2 (20%)
	mężczyźni	17 (81%)	4 (19%)	2 (9,5%)
łącznie		112 (81,2%)	26 (18,8%)	28 (20,3%)
dokładny test Fishera dla grup pa- cjentów			p=0,008	
dokładny test Fishera dla płci			p=0,174	
ALAT przy przyjęciu [norma <40U/l] AspAT przy przyjęciu [norma <40 U/l]				

OCENA RÓWNOWAGI KWASOWO- ZASADOWEJ I ELEKTROLITÓW W PO- SZCZEGÓLNYCH GRUPACH PACJENTÓW

Każdy pacjent podczas przyjęcia do szpitala miał oznaczone stężenie elektrolitów (sodu i po- tasu) w celu oceny zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej organizmu. Mediana wartości stężenia potasu dla wszystkich pacjentów wyniosła 4,5mmol/l, a sodu 137 mmol/l, oba wyniki mieszczą się w granicach norm.

Tabela 25. Stężenie sodu i potasu podczas przyjęcia pacjenta do szpitala w grupach i z podzia- łem na płeć

grupa pacjentów	pleć	Mediana (Q1, Q3) stężenia potasu [norma: 3,5-5,1 mmol/l]	Mediana (Q1, Q3) stężenia sodu [norma:135-145 mmol/l]
z gruźlicą [n=78]	łącznie	4,5(4,2, 4,9)	135(129, 138)
	kobiety	4,3(4,1, 4,6)	135(130,5, 139)
	mężczyźni	4,6(4,3, 5)	135(129, 138)
z izolacją prątków nie- gruźliczych [n=19]	łącznie	4,6(4,2, 4,8)	140(137, 142)
	kobiety	4,9(4,6, 5,7)	138(136, 140)
	mężczyźni	4,3(4,1, 4,4)	141,5(140, 142)
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	4,4(4,2, 4,8)	139(137, 142)
	kobiety	4,35(4,15, 4,65)	141(138, 142)
	mężczyźni	4,6(4,3, 5)	139(135, 141)
łącznie		4,5(4,2, 4,9)	137(132, 141)
Test Kruskala-Wallisa dla grup pacjen- tów		p=0,825	p<0,001
Test Kruskala-Wallisa dla płci		p<0,001	p=0,002

Analiza mediany stężenia sodu u badanych pacjentów podczas przyjęcia do szpitala wykazała statystycznie znamienne różnice pomiędzy grupami pacjentów oraz w odniesieniu do płci. Dla

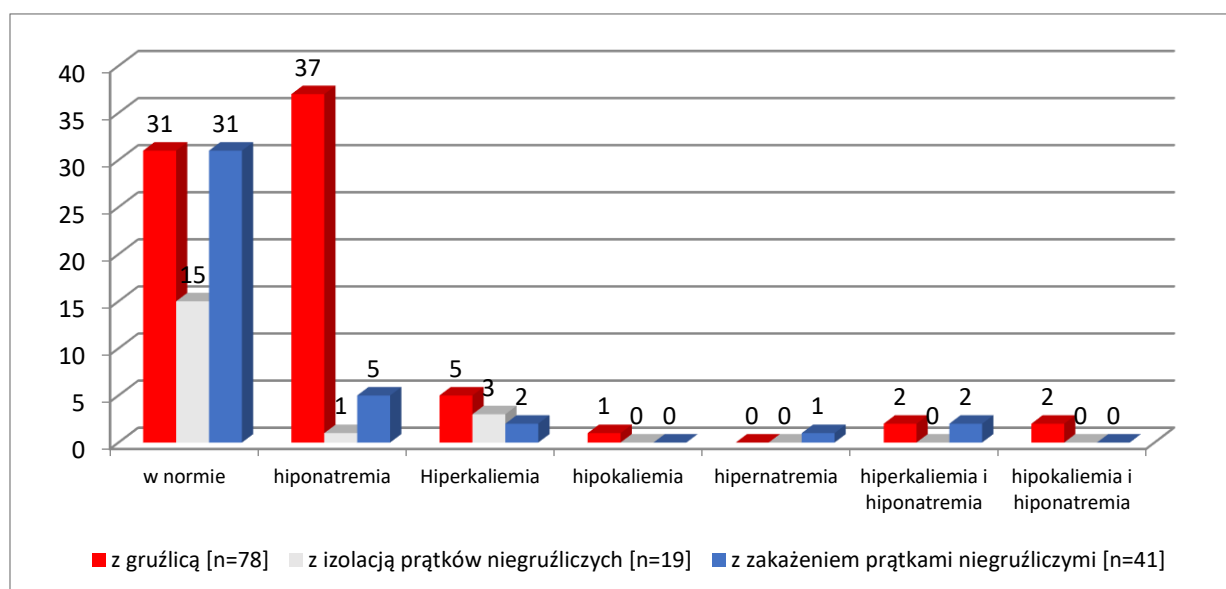
stężenia potasu analiza statystyczna wykazała znamiennej różnicy pomiędzy grupami jedynie dla płci. Szczegółowe zestawienie przedstawiono w tabeli 25.

Tabela 26. Rozkład zmian stężeń sodu i potasu podczas przyjęcia pacjenta do szpitala w grupach i z podziałem na płeć

grupa pa- cjentów	płeć	w normie	hiponatremia	Hiperkaliemia	hipokaliemia	hipernatremia	hiperkaliemia i hiponatremia	hipokaliemia i hiponatremia
z gruźlicą [n=78]	łącznie	31(39,7%)	37(47,4%)	5(6,4%)	1(1,3%)	0	2(2,6%)	2(2,6%)
	kobiety	9(45,0%)	10(50,0%)	1(5,0%)	0	0	0	0
	męż- czyźni	22(37,9%)	27(46,6%)	4(6,9%)	1(1,7%)	0	2(3,4%)	2(3,4%)
z izolacją prątków nie- gruźliczych [n=19]	łącznie	15(78,9%)	1(5,3%)	3(15,8%)	0	0	0	0
	kobiety	10(100%)	0	0	0	0	0	0
	męż- czyźni	5(55,6%)	1(11,1%)	3(33,3%)	0	0	0	0
z zakażeniem prątkami nie- gruźliczymi [n=41]	łącznie	31(75,6%)	5(12,2%)	2(4,9%)	0	1(2,4%)	2(4,9%)	0
	kobiety	17(85,0%)	1(5,0%)	1(5,0%)	0	1(5%)	0	0
	męż- czyźni	14(66,7%)	4(19,0%)	1(4,8%)	0	0	2(9,5%)	0
łącznie		77(55,8%)	43(31,2%)	10(7,2%)	1(0,7%)	1(0,7%)	4(2,9%)	2(1,4%)
dokładny test Fishera dla grup pacjentów					p=0,001			
dokładny test Fishera dla płci					p=0,048			
steżenie - sodu norma: 135- 145 mmol/l steżenie potasu- norma: 3,5 – 5,1 mmol/l								

Ponad połowa z analizowanych pacjentów 77/138 (55,8%) miało wyniki jonogramu w normie. Wśród pacjentów z gruźlicą największą grupę stanowili chorzy z hiponatremią 37/78 (47,4%).

Wykres 19. Rozkład zmian stężeń sodu i potasu podczas przyjęcia pacjenta do szpitala w grupach



U pacjentów z izolacją prątków MOTT i zakażeniem prątkami MOTT najliczniejszą grupę stanowili pacjenci z prawidłowym jonogramem. Analiza rozkładu zmian w wynikach jonogramu badanych pacjentów podczas przyjęcia do szpitala wykazała statystycznie znamiennej różnicę pomiędzy grupami pacjentów oraz dla płci pacjentów. Szczegółowe zestawienie przedstawiono na wykresie 19 i w tabeli 26.

Cześć pacjentów podczas przyjęcia do szpitala miała wykonane badanie gazometryczne w celu rozpoznania i monitorowania zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej oraz wymiany gazowej.

Gazometria została wykonana u 66/138 analizowanych pacjentów (47,8%), wśród pacjentów z gruźlicą u 28/78 (35,9%), z izolacją prątków MOTT u 9/19 (47,4%) i u 29/41 (70,7%) z zakażeniem prątkami MOTT. U 37/66 (56,1%) pacjentów, u których wykonano oznaczenie gazometrii, nie stwierdzono nieprawidłowości, u 14/66 (21,2%) stwierdzono kwasicę metaboliczną, a u 12/66 (18,2%) zaburzenia mieszane. Wśród pacjentów z gruźlicą, którzy mieli wykonane oznaczenie gazometrii u 13/28 (46,4%) wyniki były prawidłowe, u 7/28 (25%) wystąpiła kwasica metaboliczna. Wśród pacjentów z izolacją prątków MOTT u 10/19 (52,6%) nie wykonano oznaczenia gazometrii, a wśród pacjentów, u których je wykonano 8/9 (88,9%) wynik był prawidłowy.

Tabela 27. Rozkład zmian w badaniu gazometrycznym w poszczególnych grupach pacjentów i w podziale na płeć

grupa pacjentów	płeć (liczba wykonanych oznaczeń)	w normie		kwasica oddechowa		zasadowica oddechowa		kwasica metaboliczna		zasadowica metaboliczna		zaburzenia mieszane	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
z gruźlicą [n=78]	łącznie (28)	13	46,4	1	3,6			7	25			7	25
	kobiety (6)	3	50,0					2	33,3			1	16,7
	mężczyźni(22)	10	45,5	1	4,5			5	22,7			6	27,3
z izolacją prątków nie-gruźliczych [n=19]	łącznie (9)	8	88,9									1	11,1
	kobiety (5)	5	100										0,0
	mężczyźni (4)	3	75,0									1	25,0
z zakażeniem prątkami nie-gruźliczymi [n=41]	łącznie (29)	16	55,2			1	3,4	7	24,1%	1	3,4%	4	13,8
	kobiety (14)	7	50,0					3	21,4%	1	7,1%	3	21,4
	mężczyźni (15)	9	60,0			1	6,7	4	26,7%		0,0%	1	6,7
łącznie (66)		37	56,1	1	1,5	1	1,5	14	21,2%	1	1,5%	1	18,2
												2	
dokładny test Fishera dla grup pacjentów								p=0,027					
dokładny test Fishera dla płci								p=0,769					

W grupie pacjentów z zakażeniem MOTT badanie gazometryczne wykonano u 29/41 (70,9%) pacjentów, w tym u 16/41 (55,2%) wynik był prawidłowy. Analiza wyników gazometrii badanych pacjentów podczas przyjęcia do szpitala wykazała statystycznie znaczącą różnicę pomiędzy grupami pacjentów. Szczegółową analizę wyników oznaczenia gazometrii przedstawiono w tabeli 27.

OCENA PARAMETRÓW FUNKCJI NEREK

Podczas przyjęcia do szpitala w celu oceny wydolności nerek pacjenta przed włączeniem leków przeciwpłukowych o możliwych nefrotoksycznych efektach zostało wykonane oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy (u 135/138 pacjentów) i stężenia mocznika w surowicy (u 69/138 pacjentów).

W grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT mediana stężenia kreatyniny wyniosła 0,7mg/dl, w grupie pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT 0,65mg/dl i obie mieściły się w granicach normy. U pacjentów z gruźlicą mediana wartości stężenia kreatyniny wyniosła 0,6mg/dl. Analiza stężeń kreatyniny u badanych pacjentów podczas przyjęcia do szpitala nie wykazała statystycznie znaczącej różnicy pomiędzy grupami pacjentów.

Mediana stężeń mocznika w surowicy pacjentów w poszczególnych grupach mieściła się w granicach normy (20mg/dl; 23mg/dl; 29mg/dl). Analiza tego parametru podczas przyjęcia do szpitala nie wykazała statystycznie znaczącej różnicy pomiędzy grupami pacjentów.

Podwyższone stężenia kreatyniny w surowicy pacjentów przyjmowanych do szpitala odnotowano u 2/138 (1,5%) pacjentów i byli to pacjenci z gruźlicą, 2 mężczyźni. W grupie z izolacją prątków MOTT i z zakażeniem prątkami MOTT nie odnotowano u pacjentów podwyższonych stężeń kreatyniny w surowicy. Obniżone stężenia kreatyniny odnotowano u 58/78 (60%) pacjentów z gruźlicą, 6/19 (31,6%) z izolacją prątków MOTT oraz 19/41 (43,3%) pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT. Analiza wyników oznaczenia stężenia kreatyniny wykazała różnicę pomiędzy grupami pacjentów, ale nie płci.

Wśród pacjentów, u których oznaczono stężenie mocznika w surowicy krwi u 40/69 (58%) było ono podwyższone, u 26/69 (18,8%) w normie. Wśród pacjentów z gruźlicą stężenie mocznika podwyższone obserwowano u 18/36 (50%), a prawidłowe u 15/36 (41,6%) pacjentów. W grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT u 6/8 (75%), a w grupie pacjentów z zakażeniem prątkami u 16/25 (64%) stężenie mocznika było podwyższone. Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w częstości występowania nieprawidłowości stężeń mocznika.

Wielkość przesączania kłębuszkowego (GFR) została oznaczona u 72/138 pacjentów. Wszyscy pacjenci, u których oznaczono GFR uzyskali wynik >60 ml/min.

4.11. DIAGNOSTYKA OBRAZOWA

W badaniu RTG klatki piersiowej u pacjentów z gruźlicą zmiany obejmowały całe płuco u 55/88 (70%) pacjentów i dotyczyło to przeważnie mężczyzn 44/58 (75,8%). W grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT zmiany w całym płucu występowały u 9/19 (47,3%), a tylko w płatach górnych u 7/19 (36,8%). W grupie pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT dominowali pacjenci ze zmianami w całym płucu 26/41 (63,4%), zmiany w płatach górnych oraz górnym i środkowym miało po 7/41 (17%) pacjentów. Analiza lokalizacji zmian swoistych w badaniu RTG w płucach nie wykazała statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy grupami pacjentów. Szczegółową analizę lokalizacji zmian w płucach przedstawiono w tabeli 28.

Dominującymi zmianami w płucach były zagęszczenia i guzki odpowiednio u 79/138 (57,2%) i 76/138 (55,1%) pacjentów oraz zmiany włókniste u 63/138 (45,7%). W grupie pacjentów z gruźlicą odnotowano zagęszczenia i guzki odpowiednio u 52/78 (66,6%) i 48/78 (61,5%) oraz zmiany włókniste u 31/78 (39,7%) pacjentów. Tylko w tej grupie stwierdzano obecność wysięku w jamie opłucnowej u 17/78 (21,8%) pacjentów, głównie u mężczyzn (15/17). W grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT rozkład charakteru zmian w obrazie rentgenowskim jest podobny do rozkładu w grupie chorych z gruźlicą, zmiany zagęszczeniowe i guzki stwierdzone u 9/19 (47,3%) pacjentów oraz zwłóknienia u 7/19 (36,8%) pacjentów. Wśród pacjentów z rozpoznaniem zakażeniem prątkami MOTT zmiany włókniste wystąpiły u 25/41 (61%), guzki 19/41 (46,3%) oraz zagęszczenia u 18/41 (44%) pacjentów.

Tabela 28. Rozkład lokalizacji zmian chorobowych w płucach w badaniu RTG w poszczególnych grupach pacjentów i z podziałem na płeć

Grupa pacjentów	płeć	tylko płat górny (w tym szczyt)		płat górny i środkowy		całe płuco	
		n	%	n	%	n	%
z gruźlicą [n=78]	łącznie	10	12,8%	13	16,7%	55	70,5%
	kobiety	4	20,0%	5	25,0%	11	55,0%
	mężczyźni	6	10,3%	8	13,8%	44	75,9%
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	7	36,8%	3	15,8%	9	47,4%
	kobiety	4	40,0%	1	10,0%	5	50,0%
	mężczyźni	3	33,3%	2	22,2%	4	44,4%
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	7	17,5%	7	17,5%	26	65,0%
	kobiety	3	15,8%	3	15,8%	12	63,2%
	mężczyźni	4	19,0%	4	19,0%	14	66,7%
łącznie [n=138]		24	17,5%	23	16,8%	90	65,2%
dokładny test Fishera dla grup pacjentów				p=0,154			
dokładny test Fishera dla płci				p=0,195			

Analiza rodzajów zmian swoistych w płucach badanych pacjentów podczas przyjęcia do szpitala wykazała statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy grupami dla obecności płynu w jamach opłucnowych (także z uwzględnieniem płci) oraz dla występowania zagęszczeń. Szczegółowy rozkład typów zmian w płucach przedstawiono w tabeli 30.

U większości pacjentów 121/138 (87,6%) nie obserwowano zmienionych węzłów chłonnych w płucach w badaniu RTG i/lub TK. W grupie pacjentów z gruźlicą u 9/78 (11,5%), w grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT u 1/19 (11,1%), a w grupie z zakażeniem MOTT u 3/41 (7,3%) opisano powiększone węzły w śródpiersiu i zwapnienia węzłów. Analiza zmian węzłów chłonnych w badaniu RTG i/lub TK badanych pacjentów podczas przyjęcia do szpitala nie wykazała statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy grupami pacjentów. Szczegółowy rozkład zmian w węzłach chłonnych przedstawiono w tabeli 29.

Tabela 29. Analiza zmian węzłów chłonnych w płucach w badaniu RTG i TK klatki piersiowej w poszczególnych grupach pacjentów

grupa pacjentów	płeć	w normie		zwapniałe		powiększone węzły w śródpiersiu	
		n	%	n	%	n	%
z gruźlicą [n=78]	łącznie	68	87,2	1	1,3	9	11,5
	kobiety	17	85,0	1	5,0	2	10,0
	mężczyźni	51	87,9	0	0,0	7	12,1
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	18	94,7	0	0,0	1	5,3
	kobiety	10	100,0	0	0,0	0	0,0
	mężczyźni	8	88,9	0	0,0	1	11,1
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	35	85,4	3	7,3	3	7,3
	kobiety	17	85,0	1	5,0	2	10,0
	mężczyźni	18	85,7	2	9,5	1	4,8
łącznie		121	87,7	4	2,9	13	9,4
dokładny test Fishera dla grup pacjentów				p=0,349			
dokładny test Fishera dla płci				p=0,277			

Ze względu na małą liczbę wykonanych badań tomografii komputerowej (TK) dane uzyskane z tego badania nie zostaną szczegółowo przeanalizowane. Informacje z badania TK posłużyły do charakterystyki zmian w płucach. Na 138 analizowanych pacjentów tylko 38 (27,5%) miało wykonane w czasie hospitalizacji badanie TK klatki piersiowej.

Tabela 30. Rozkład zmian chorobowych w płucach w badaniu RTG w poszczególnych grupach pacjentów i z podziałem na płeć

grupa pa- cjentów	płeć	płyn w jamach opłucnowych		zmiany włókniste		nacie- kowe / wykwót-		marskie		zagęszczenia		zwapnienia		jamy		guzki	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
z gruźlicą [n=78]	łącznie	17	21,8	31	39,7	7	9	18	23	52	66	5	6,4	24	31	48	61
	kobiety	2	10	8	40	2	10	4	20	10	50	1	5	7	35	8	40
	mężczyźni	15	25,9	23	39,7	5	8,6	14	24,1	42	72,4	4	6,9	17	29,3	40	69
	łącznie	0	0	7	36,8	0	0	4	21,1	9	47,4	0	0	2	10,5	9	47
	kobiety	0	0	3	30	0	0	2	20	4	40	0	0	2	20	6	60
	mężczyźni	0	0	4	44,4	0	0	2	22,2	5	55,6	0	0	0	0	3	33
z zakaże- niem prąt- kami nie- gruźliczymi [n=41]	łącznie	0	0	25	61	0	0	14	34,1	18	43,9	5	12,2	10	24,4	19	46,3
	kobiety	0	0	11	55	0	0	6	30	10	50	4	20	6	30	11	55
	mężczyźni	0	0	14	66,7	0	0	8	38,1	8	38,1	1	4,8	4	19	8	38,1
	łącznie	17	12,3	63	45,7	7	5,1	36	26,1	79	57,2	10	7,2	36	26,1	76	55,1
	dokładny test Fishera dla grup pacjentów	p=0,000		p=0,859		p=1,00		p=0,396		p=0,039		p=0,496		p=0,154		p=0,228	
	dokładny test Fishera dla płci	p=0,030		p=0,65		p=0,085		p=0,840		p=0,110		p=0,231		p=0,546		p=0,380	

4.12. BRONCHOFIBEROSKOPIA I BADANIE CYTOLOGICZNE WYDZIELINY OSKRZELOWEJ

U 66/138 (47,8%) chorych wykonano badanie bronchofiberoskopii. Najmniej tych badań wykonano wśród pacjentów z gruźlicą u 18/78 (23,1%). Wśród pacjentów z izolacją prątków MOTT wykonano to badanie u 15/19 (78,9%) pacjentów i najczęściej występowały zmiany patologiczne śluzówki oskrzeli i ropna wydzielina 9/15 (60%). U 33/41 (80,5%) pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT, którzy mieli wykonane badanie bronchofiberoskopii, najczęściej stwierdzano zalegającą wydzielinę śluzową i brak zmian patologicznych śluzówki oskrzeli (u 26/33 (78,8%) pacjentów). Krwawienie wystąpiło w grupie pacjentów z gruźlicą i zakażeniem prątkiem MOTT odpowiednio u 2/18 (11,1%) i 1/33 (3%) pacjentów. Analiza zmian patologicznych stwierdzonych podczas badania bronchofiberoskopii chorych nie potwierdziła statystycznie znamiennych różnic pomiędzy grupami pacjentów. Szczegółową analizę wyników uzyskanych podczas bronchofiberoskopii przedstawiono w tabeli 31.

Tabela 31. Rozkład zmian chorobowych opisanych podczas bronchofiberoskopii w poszczególnych grupach pacjentów i z podziałem na płeć

Grupa pacjentów	płeć	wykonano u		śluzówka bez zmian patologicznych i / lub zalegająca wydzielina śluzowa		śluzówka zmieniona patologicznie, ropna wydzielina		krwawienie z śluzówki	
		n	%	n	%	n	%	n	%
z gruźlicą [n=78]	łącznie	18	23,1	11	61,1%	5	27,8	2	11,1
	kobiety	6	30	3	50,0%	1	16,7	2	33,3
	mężczyźni	12	20,7	8	66,7%	4	33,3	0	
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	15	78,9	6	40,0%	9	60	0	
	kobiety	9	90	3	33,3%	6	66,7	0	
	mężczyźni	6	66,7	3	50,0%	3	50	0	
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	33	80,5	26	78,8%	6	18,2	1	3
	kobiety	15	75	10	66,7%	4	26,7	1	6,7
	mężczyźni	18	85,7	16	88,9%	2	11,1	0	
łącznie		66	47,8	43	65,2%	20	30,3	3	4,5
dokładny test Fishera dla grup pacjentów					p>0,05				
dokładny test Fishera dla płci					p>0,05				

U 40/138 (30%) pacjentów wykonano badanie cytologiczne wydzieliny oskrzelowej. U 1 pacjenta w tym badaniu stwierdzono komórki metaplastyczne i był to mężczyzna z zakażeniem prątkami MOTT. U pozostałych opisano obecność granulocytów obojętnochłonnych oraz granulocytów i makrofagów płucnych odpowiednio u 11/40 (27,5%) i 22/40 (55%) pacjentów. Analiza wyników badania cytologicznego wydzieliny oskrzelowej pobranej podczas badania bronchofiberoskopii pacjentów w trakcie hospitalizacji wykazała statystycznie znamiennej różnicę pomiędzy grupami pacjentów ($p=0,002$) i płci ($p=0,03$).

4.13. DIAGNOSTYKA MIKROBIOLOGICZNA

ANALIZA WYNIKÓW BAKTERIOSKOPII WŚRÓD BADANYCH GRUP PACJENTÓW

Z każdego materiału pochodzącego z dróg oddechowych w trakcie diagnostyki mikrobiologicznej w kierunku prątków rutynowo wykonuje się rozmaz bakteriologiczny barwiony metodą Ziehla-Neelsena (bakterioskopia) / (AFB – ang. *acid fast bacilli*). Wśród całej grupy pacjentów dodatnie wyniki bakterioskopii AFB odnotowano w 489/1557 (30,9%) badaniach. Najwyższy odsetek badań z dodatnim wynikiem bakterioskopii odnotowano wśród pacjentów z gruźlicą 325/614 (51,1%), a najniższy wśród pacjentów z izolacją prątków MOTT 17/200 (8,5%) badań. Wśród pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT w 147/596 (19,8%) badaniach wynik AFB był dodatni. Wśród wszystkich kobiet 126/643 (19,7%) liczba dodatnich bakterioskopii była dużo niższa niż u mężczyzn 363/914 (38,2%). Analiza rozkładu wyników bakterioskopii w kierunku prątków u pacjentów podczas hospitalizacji wykazała statystycznie znamiennej różnicę pomiędzy grupami pacjentów oraz płci.

Wykres 20. Rozkład liczby dodatnich wyników bakterioskopii w poszczególnych grupach pacjentów

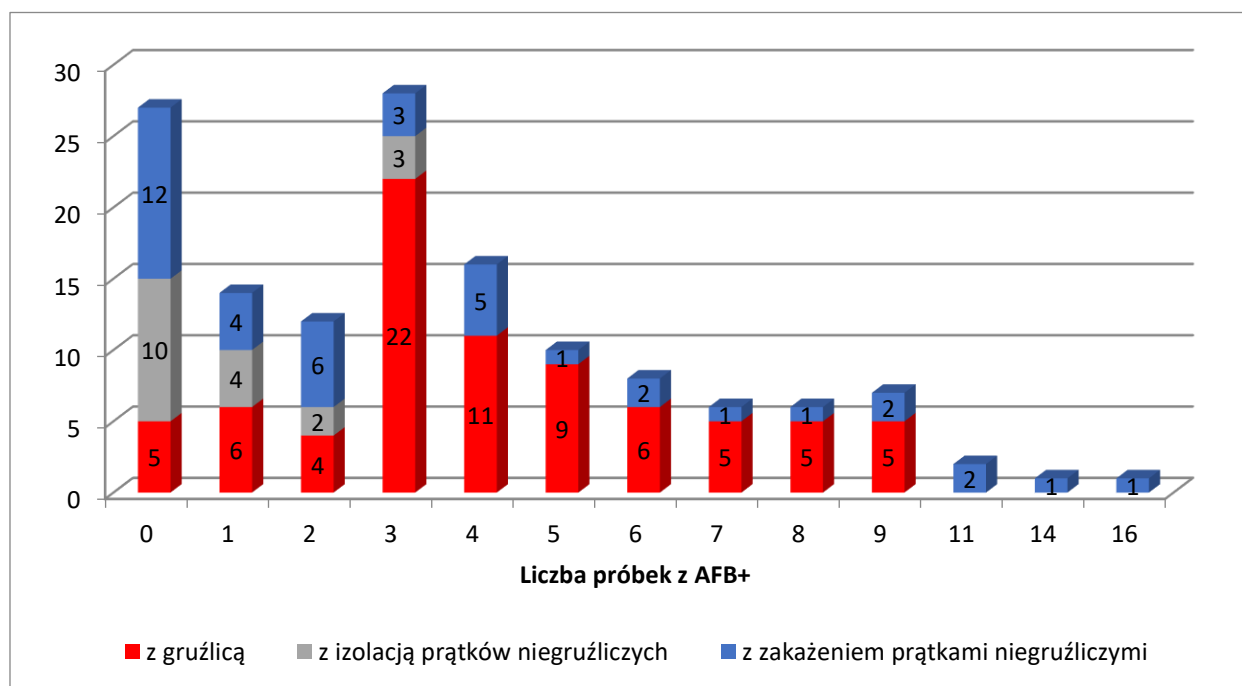


Tabela 32. Rozkład wyników bakterioskopii AFB w poszczególnych grupach pacjentów i z podziałem na płeć

grupa pacjentów	płeć	AFB+			AFB-		
		Me (Q1, Q3)	Łączna liczba badań z AFB+	% AFB+ na badanie	Me (Q1, Q3)	Łączna liczba badań z AFB-	% AFB- na badanie
z gruźlicą [n=78]	łącznie	4(3, 6)	325	51,1%	3(3, 5)	289	45,4%
	kobiety	3(1, 3, 5)	61	46,9%	3,5(3, 4, 5)	69	53,1%
	mężczyźni	4(3, 6)	264	52,2%	3(3, 5)	220	43,5%
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	0(0, 2)	17	8,5%	9(4, 14)	183	91,5%
	kobiety	1(0, 2)	12	10,1%	10,5(7, 14)	104	87,4%
	mężczyźni	0(0, 1)	5	6,2%	8(4, 14)	79	97,5%
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	2(0, 5)	147	19,8%	13(6, 23)	596	80,1%
	kobiety	2(0, 4)	53	13,6%	16(7, 28)	344	88,4%
	mężczyźni	16(7, 28)	94	26,5%	8(6, 14)	252	71,0%
łącznie		3(1, 5)	489	30,9%	4(3, 5)	1068	67,6%
Test Kruskala-Wallisa dla grup pacjentów		p<0,001			p<0,001		
Test Kruskala-Wallisa dla płci		p=0,001			p=0,014		

W badanej grupie odnotowano 27/138 (19,5%) pacjentów, u których wszystkie badania bakterioskopii były ujemne. Wśród pacjentów z gruźlicą bakterioskopia ujemna we wszystkich badaniach w kierunku prątków wystąpiła u 5/78 (6,4%) pacjentów, u pacjentów z izolacją prątków MOTT 10/19 (52,6%), a u pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT u 12/41 (29,3%). Szczegółową analizę liczby dodatnich bakterioskopii AFB w poszczególnych grupach pacjentów przedstawiono w tabeli 32 i wykresie 20.

ANALIZA WYKONANYCH POSIEWÓW W KIERUNKU PRĄTKA GRUŹLICY I PRĄTKÓW NIEGRUŹLICZYCH MOTT

W całej grupie analizowanych pacjentów ze wszystkich materiałów z dróg oddechowych pobranych do badań mikrobiologicznych w kierunku prątków wykonano posiewy z dróg oddechowych na 1580 podłoży Löwensteina-Jensena (LJ). W 692/1580 (43,8%) przypadkach były to posiewy dodatnie, 809/1580 (51,2%) ujemne, a w 79/1580 (5%) przerosnięte florą nieswoistą.

Tabela 33. Rozkład wyników posiewów na podłożach stałych Löwensteina-Jensena (LJ) w poszczególnych grupach pacjentów i z podziałem na płeć

Grupa pacjentów	płeć	LJ+			LJ-			LJ przerośnięte florą nieswoistą			łącznie
		Me(Q1, Q3)	n	%	Me(Q1, Q3)	n	%	Me(Q1, Q3)	n	%	
z gruźlicą [n=78]	łącznie	3(3, 5)	289	45,4	4(3, 5)	320	50,3	0(0, 0)	27	4,2	636
	kobiety	3(2, 4)	58	44,6	3(3, 4,5)	67	51,5	0(0, 0)	5	3,8	130
	mężczyźni	3,5(3, 5)	231	45,7	4(3, 5)	253	50,0	0(0, 0)	22	4,3	506
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	3(3, 4)	61	30,5	6(0, 11)	131	65,5	0(0, 1)	8	4,0	200
	kobiety	3(2, 4)	29	24,4	9,5(3-12)	86	72,3	0(0, 0)	4	3,4	119
	mężczyźni	3(3, 4)	32	39,5	5(0, 8)	45	55,6	0(0, 1)	4	4,9	81
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	6(3, 10)	342	46,0	7(2, 12)	358	48,1	0(0, 1)	44	5,9	744
	kobiety	5(3, 10)	136	35,0	11(3,5, 15,5)	223	57,3	0(0, 2)	30	7,7	389
	mężczyźni	8(4, 11)	206	58,0	4(2, 9)	135	38,0	0(0, 1)	14	3,9	355
łącznie		4(3, 6)	692	43,8	4(3, 7)	809	51,2	0(0, 1)	79	5,0	1580
Test Kruskala-Wallis dla grup pacjentów		p<0,001			p=0,039			p= 0,018			
Test Kruskala-Wallis dla płci		p=0,119			p= 0,062			p= 0,318			

W grupie pacjentów z gruźlicą 289/636 (45,4%) i z zakażeniem prątkiem MOTT 342/726 (46%) odsetek wyników posiewów dodatnich na podłożu LJ był zbliżony, za to w grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT niższy 61/200 (24,4%). Odsetek posiewów z przerostem florą nieswoistą jest zbliżony we wszystkich grupach pacjentów i wynosi od 3,8% do 5,9%. Analiza liczby i wyników posiewów w kierunku prątków na podłożach stałych LJ podczas diagnostyki mikrobiologicznej w kierunku prątków wykazała statystycznie znaczącą różnicę pomiędzy grupami pacjentów.

U analizowanych pacjentów na 262 zlecone posiewy na podłożach płynnych w systemie MIGIT w 134/262 (51,1%) uzyskano wyniki dodatnie. Jest to większy odsetek w porównaniu do posiewów na podłożach LJ. W grupie pacjentów z gruźlicą odnotowano 22/52 (42,3%) dodatnich wyników posiewów, ale należy zwrócić uwagę, że zlecono ich 3 razy mniej niż w grupie pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT (52 do 175 próbek). W grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT odnotowano 13/35 (37,1%) dodatnich wyników posiewów MIGIT i 99/175 (56,6%) w grupie pacjentów z zakażeniem prątkiem MOTT.

Tabela 34. Rozkład wyników posiewów na podłożach płynnych Middlebrooka w systemie BACTEC MGIT 960 BD w poszczególnych grupach pacjentów i z podziałem na płeć

Grupa pacjentów	płeć	MIGIT +			łączna liczba wykonanych posiewów MIGIT
		Me(Q1, Q3)	liczba posiewów +	%	
z gruźlicą [n=78]	łącznie	1(1, 1)	22	42,3	52
	kobiety	1(1, 0)	3	37,5	8
	mężczyźni	1(1, 1)	19	43,2	44
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	1(0, 1)	13	37,1	35
	kobiety	0,5(0, 2)	6	25,0	24
	mężczyźni	1(0, 1)	7	63,6	11
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	2(0, 4)	99	56,6	175
	kobiety	2(0, 3)	36	48,0	75
	mężczyźni	2(0,5, 4)	63	63,0	100
łącznie		1(0, 2)	1,89	51,1	262
Test Kruskala-Wallisa dla grup pacjentów		p=0,060			p<0,001
Test Kruskala-Wallisa dla płci		p=0,459			p=0,306

W grupie pacjentów z gruźlicą i zakażeniem prątkiem MOTT większy odsetek dodatnich posiewów MIGIT odnotowano wśród mężczyzn odpowiednio 19/44 (43,2%) i 63/100 (63%) w porównaniu do kobiet odpowiednio 3/8 (37,5%) i 36/75 (48%). Analiza mediany liczby wyników dodatnich posiewów u pacjentów na podłożach płynnych w systemie MIGIT nie wykazała statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami pacjentów. Analiza liczby posiewów na podłożach płynnych w systemie MIGIT pomiędzy grupami pacjentów wykazała statystycznie istotną różnicę. Szczegółowa analiza informacji o posiewach MIGIT przedstawia tabela 34.

MATERIAŁY WYKORZYSTYWANE W DIAGNOSTYCE GRUŹLICY I MYKOBACTERIOZY WŚRÓD ANALIZOWANYCH PACJENTÓW W PODZIALE NA GRUPY PACJENTÓW I PŁEĆ

Każdy pacjent miał wykonane przynajmniej 1 badanie posiewu płwociny w kierunku flory swoistej. Najwięcej badań było zleconych w grupie pacjentów z gruźlicą 584 posiewy. W grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT zlecono ich łącznie 170, a w grupie pacjentów z zakażeniem prątkiem MOTT zlecono 579 posiewów przy medianie 9. Wśród kobiet zlecono ich 529, a wśród mężczyzn 804. Rozkład liczby zleconych posiewów płwocin oraz odsetek wyników dodatnich u pacjentów podczas diagnostyki w kierunku prątków był istotnie różny pomiędzy grupami pacjentów. Szczegółowa analiza informacji o posiewach płwociny została przedstawiona w tabeli 35.

Tabela 35. Rozkład wyników posiewów płwocin w poszczególnych grupach pacjentów i z podziałem na płeć

grupa pacjentów	płeć	liczba zleconych posiewów płwociny		% dodatnich posiewów płwocin
		łącznie zleconych badań w grupie	Me (Q1, Q3)	
z gruźlicą [n=78]	łącznie	584	6,5(6, 9)	47,3%
	kobiety	121	6(4,5, 8)	44,6%
	mężczyźni	463	9(6, 9)	47,9%
z izolacją prątków nie-gruźliczych [n=19]	łącznie	170	8(3, 13)	28,2%
	kobiety	95	9,5(6, 13)	23,2%
	mężczyźni	75	7(3, 11)	34,7%
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	579	11(6, 20)	42,5%
	kobiety	313	15(9,5, 23,5)	31,3%
	mężczyźni	266	9(4, 15)	55,6%
łącznie		1333	9(6, 11)	42,7%
Test Kruskala-Wallisa dla grup pacjentów			p<0,001	p=0,004
Test Kruskala-Wallisa dla płci			p=0,581	p=0,043

Wśród wszystkich analizowanych pacjentów wykonano 194 posiewy popłuczyn oskrzelowo-płucnych (BAL ang. *bronchoalveolar lavage*) u 71/138 (51,4%) pacjentów. Wśród wszystkich pacjentów 122/194 (62,9%) wyników posiewów było dodatnich. Wyniki posiewów BAL były dodatnie w grupie pacjentów z gruźlicą u 13/21 (61,9%), w grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT u 13/27 (48,1%), a w grupie pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT u 96/146 (65,8%). Analiza liczby i częstości dodatnich wyników posiewów BAL podczas diagnostyki mikrobiologicznej w kierunku prątków wykazała statystycznie znaczącą różnicę pomiędzy grupami pacjentów. Szczegółowa analiza została przedstawiona w tabeli 36.

Posiewy próbek krwi w kierunku prątków wykonano u 7 pacjentów: 2 mężczyzn z gruźlicą i 5 pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT. Posiew próbek płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) wykonano u 1 pacjenta z zakażeniem prątkiem MOTT. Próbki moczu na posiew pobrano od 2 mężczyzn z gruźlicą, 1 pacjenta z izolacją prątków MOTT i 4 pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT. Posiew próbek płynu z opłucnej w kierunku prątków zlecono wyłącznie u 1 chorego z gruźlicą.

Tabela 36. Analiza wyników posiewów popłuczyn oskrzelowo-płucnych w poszczególnych grupach pacjentów

Grupa pacj- tów	pleć	Liczba pa- cjentów ze zleconym ba- daniem	Liczba zleco- nych po- siewów	Me(Q1, Q3)	Liczba posiewów dodat- nych	% posie- wów do- datnych	Me(Q1, Q3)
z gruźlicą [n=78]	łącznie	19	21	0(0, 0)	13	61,9	0(0, 0)
	kobiety	7	7	0(0, 1)	4	57,1	0(0, 0)
	mężczyźni	12	14	0(0, 0)	9	64,3	0(0, 0)
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	16	27	3(1, 5)	13	48,1	1(0, 1)
	kobiety	10	21	2(1, 3)	7	33,3	1(0, 1)
	mężczyźni	6	6	1(0, 1)	6	100,0	1(0, 1)
z zakażeniem prątkami nie- gruźliczymi [n=41]	łącznie	36	146	3(1, 5)	96	65,8	1(0, 4)
	kobiety	18	74	4(1,5, 5)	38	51,4	1,5(0, 3)
	mężczyźni	18	72	2(1, 5)	58	80,6	1(0, 4)
łącznie		71	194	1(0, 2)	122	62,9	0(0, 1)
Test Kruskala-Wallisa dla grup pacjentów		p<0,001			p<0,001		
Test Kruskala-Wallisa dla płci		p<0,001			p= 0,120		

Tabela 37. Rozkład liczby wykonanych posiewów innego materiału niż płwocina i BAL

Grupa pacjentów	pleć	krew	mocz	płyn opłucne	z PMR	ropa
z gruźlicą [n=78]	łącznie	2	2	4	0	4
	kobiety	0	0	1	0	0
	mężczyźni	2	2	3	0	4
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	0	1	0	0	0
	kobiety	0	1	0	0	0
	mężczyźni	0	0	0	0	0
z zakażeniem prątkami niegruźli- czymi [n=41]	łącznie	5	4	0	1	1
	kobiety	1	1	0	0	0
	mężczyźni	4	3	0	1	1
łącznie		7	7	4	1	5

Posiewy treści ropnej wykonano u 4 mężczyzn z gruźlicą i 1 z zakażeniem prątkiem MOTT. Ze względu na małą liczbę pobranych materiałów innych niż próbki z dróg oddechowych nie wykonano analizy istotności statystycznej w poszczególnych grupach pacjentów. Szczegółowo analiza innych materiałów od pacjentów z analizowanych grup przedstawiono w tabeli 37.

4.14. CHARAKTERYSTYKA MIKROBIOLOGICZNA PRĄTKÓW NIEGRUŻLI- CZYCH

Najczęściej izolowanym gatunkiem prątków niegruźliczych MOTT był *M. avium* 30/60 (50%) pacjentów, *M. kansasii* 15/60 (25%) pacjentów i *M. xenopi* 4/60 (6,7%) pacjentów. Szczegółowe zestawienie liczby wyizolowanych prątków przedstawiono w tabeli 38 i wykresie 21.

Tabela 38. Gatunki wyizolowanych prątków niegruźliczych MOTT

gatunek MOTT	liczba pacjentów	%
<i>M. avium</i>	30	50,0
<i>M. kansasii</i>	15	25,0
<i>M. xenopi</i>	4	6,7
<i>M. intracellulare</i>	3	5,0
<i>M. abscessus</i>	2	3,3
<i>M. fortuitum</i>	2	3,3
<i>M. malmoense</i>	2	3,3
<i>M. chelonae</i>	1	1,7
<i>M. goodii</i>	1	1,7
łącznie	60	

Wykres 21. Gatunki wyizolowanych prątków niegruźliczych MOTT

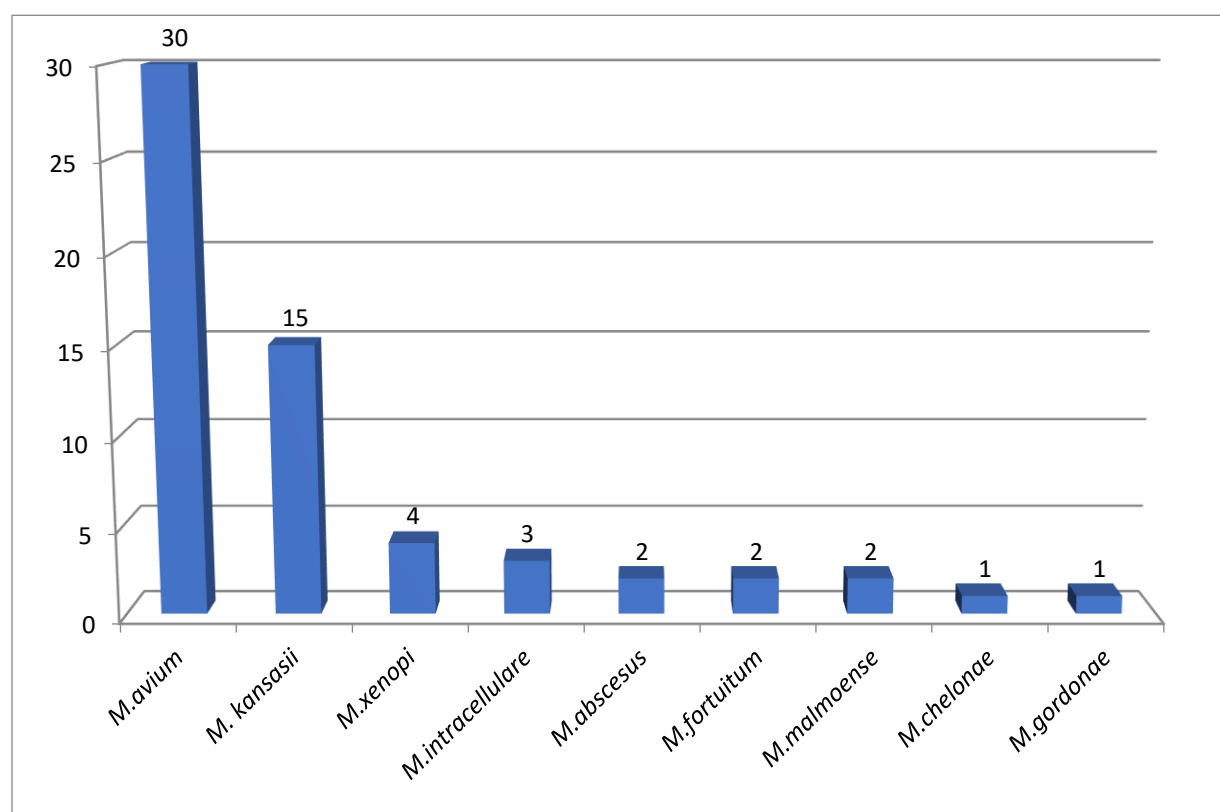


Tabela 39. Analiza gatunków wyizolowanych prątków niegruźliczych MOTT w poszczególnych grupach pacjentów

grupa pacjentów gatunek MOTT	z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]			z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]			łącznie	do- kładny test Fishera dla grup pacjentów
	łącznie	kobiety	męż- czyźni	łącznie	kobiety	mężczyźni		
M. kansasii	7 (36,8%)	3 (30%)	4 (44,4%)	8 (19,5%)	4 (20%)	4 (19%)	15 (25%)	p<0,001
M. abscesus	0	0	0	2 (4,9%)	1 (5%)	1 (4,8%)	2 (3,3%)	
M. avium	9 (47,4%)	7 (70%)	2 (22,2%)	21 (51,2%)	10 (50%)	11 (52,4%)	30 (50%)	
M. chelonae	0	0	0	1 (2,4%)	1 (5%)	0	1 (1,7%)	
M. fortuitum	0	0	0	2 (4,9%)	1 (5%)	1 (4,8%)	2 (3,3%)	
M. gordonae	0	0	0	1 (2,4%)	0	1 (4,8%)	1 (1,7%)	
M. intracellulare	1 (5,3%)	0	1 (11%)	2 (5%)	2 (10%)	0	3 (5%)	
M. malmoense	1 (5,3%)	0	1 (11%)	1 (2,4%)	1 (5%)	0	2 (3,3%)	
M. xenopi	1 (5,3%)	0	1 (11%)	3 (7,3%)	0	3 (14,3%)	4 (6,7%)	

W grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT dominowali chorzy z prątkami z gatunku *M. avium* 9/19 (47%) i *M. kansasii* 7/19 (36,8%), u pozostałych odnotowano pojedyncze izolacje z gatunków *M. intracellulare*, *M. malmoense*, *M. xenopi*. Wśród pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT dominowali pacjenci z prątkami z gatunku *M. avium* 21/41 (51,2%), następnie *M. kansasii* 8/41 (19,5%) i *M. xenopi* 3/41 (7,3%). Analiza częstości izolacji gatunków prątków niegruźliczych MOTT od pacjentów wykazała statystycznie znamienne różnice pomiędzy grupami pacjentów i dla płci. Szczegółowo izolowane gatunki w poszczególnych grupach pacjentów opisano w tabeli 39.

U 4 pacjentów zaliczonych do grupy pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT w czasie całego procesu diagnostyki i leczenia wyizolowano 2 różne gatunki prątków lub ten sam gatunek o innym wzorze lekowrażliwości.

Tabela 40. Zestawienie izolacji 2 gatunków prątków MOTT od tego samego pacjenta

Inicjały pacjenta	Kod pacjenta	1 gatunek	2 gatunek
BH	MOTT33	<i>M. chelonae</i>	<i>M. abscesus</i>
DB	MOTT54	<i>M. kansasii</i>	<i>M. peregrinum</i>
KA	MOTT 38	<i>M. intracellulare</i> wrażliwy na amikacynę, ko-trimoksazol i etambutol	<i>M. intracellulare</i> oporny na amikacynę, ko-trimoksazol i etambutol
ŁT	MOTT68	<i>M. abscesus</i>	<i>M. avium</i>

4.15. ANALIZA LEKOOPORNOŚCI PRĄTKÓW NIEGRUŻLICZYCH I *M. TUBERCULOSIS* COMPLEX

Izolowane szczepy *M. avium* charakteryzowały się wysokim stopniem oporności na analizowane chemioterapeutyki przeciwprątkowe. Z 13 badanych chemioterapeutyków na 6 (izoniazyd, ryfampicynę, etambutol, ofloksacyna, amikacynę i erytromycynę) było opornych ponad 80% szczepów. Chemioterapeutykiem, na który nie było szczepów opornych była cykloseryna, lekami o niskim odsetku szczepów opornych były etionamid i clofasimina. Trzy główne leki przeciwgruźlicze izoniazyd, ryfampicyna i etambutol były odporne odpowiednio wśród 93%, 87% i 87% szczepów.

Szczepy *M. kansasii* oporne były głównie na izoniazyd i streptomycynę odpowiednio 67% i 87%. Nie było szczepów opornych na cykloserynę i etionamid. Z innych leków przeciwgruźliczych I rzutu na ryfampicynę było opornych 13% a na etambutol 7% szczepów.

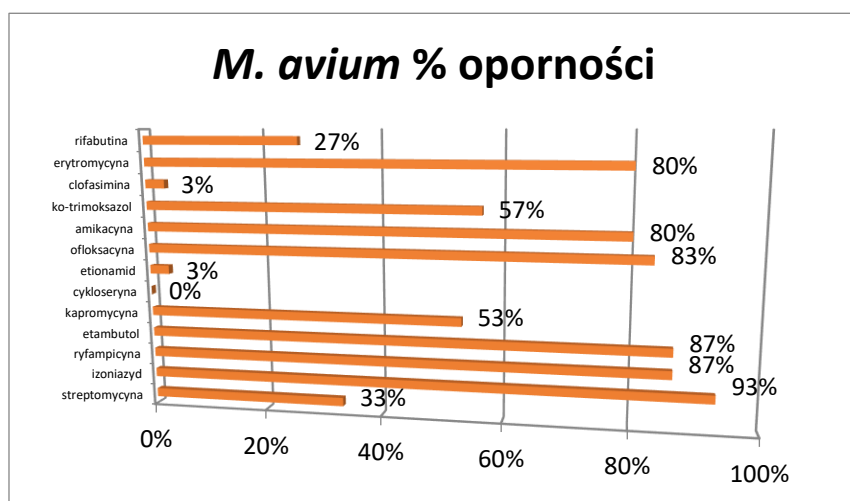
Szczepy *M. xenopii* wykazywały dużą oporność na podstawowe leki przeciwgruźlicze streptomycynę 50%, izoniazyd, ryfampicynę i etambutol po 75%. Wśród analizowanych pozostałych leków o działaniu przeciwgruźliczym nie wykazano lekooporności.

Analiza lekooporności czterech najczęściej izolowanych prątków niegruźliczych wykazała statystycznie znamienne różnice pomiędzy chemioterapeutykami przeciwgruźliczymi. Szczegółowe dane o lekooporności szczepów prątków MOTT przedstawiono w tabeli 41 i na wykresach 22-24.

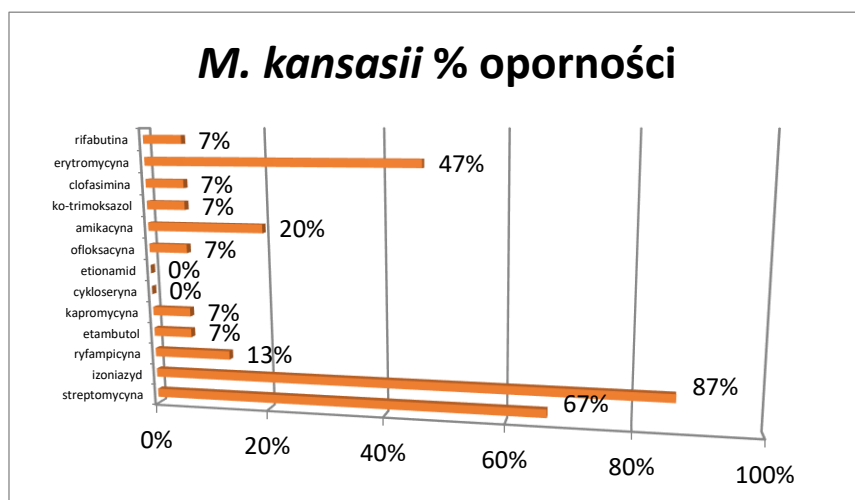
Tabela 41. Analiza lekooporności najliczniej izolowanych prątków MOTT

gatunek	<i>M. avium</i>		<i>M. kansasii</i>		<i>M. xenopi</i>		<i>M. intracellulare</i>		dokładny test Fishera dla gatunków
chemioterapeutyk	n	%	n	%	n	%	n	%	p-value
streptomycyna	10	33	10	67	2	50	0	0	<0,001
izoniazyd	28	93	13	87	3	75	3	100	<0,001
ryfampicyna	26	87	2	13	3	75	1	33	<0,001
etambutol	26	87	1	7	3	75	3	100	<0,001
kapromycyna	16	53	1	7	0	0	0	0	<0,001
cykloseryna	0	0	0	0	0	0	0	0	<0,001
etionamid	1	3	0	0	0	0	0	0	<0,001
ofloksacyna	25	83	1	7	0	0	0	0	<0,001
amikacyna	24	80	3	20	0	0	2	67	<0,001
ko-trimoksazol	17	57	1	7	0	0	3	100	<0,001
clofasimina	1	3	1	7	0	0	1	33	<0,001
erytromycyna	24	80	7	47	0	0	2	67	<0,001
rifabutina	8	27	1	7	0	0	0	0	<0,001

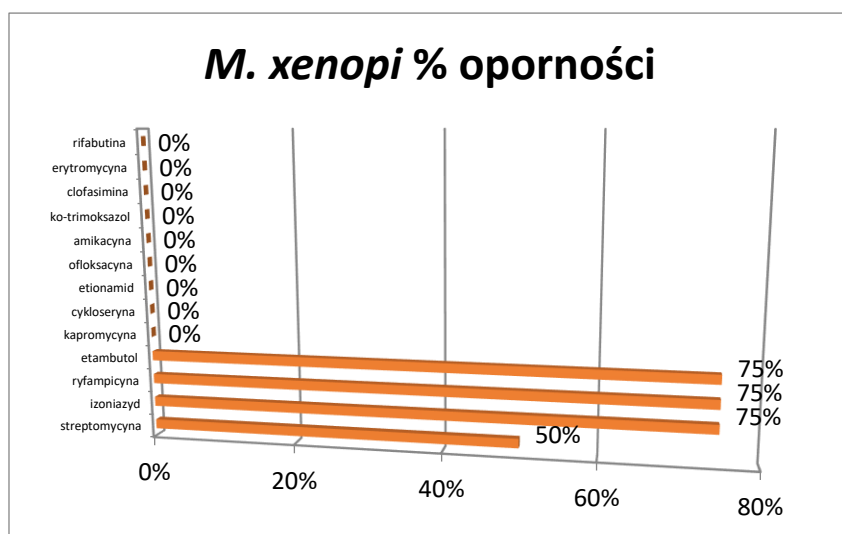
Wykres 22. Lekooporność *M. avium*



Wykres 23. Lekooporność *M. kansasii*



Wykres 24. Lekooporność *M. xenopi*



Wśród pozostałych mniej licznie izolowanych gatunków analiza lekooporności jest niemożliwa do wykonania, ze względu na małą liczebność (1-3 szczepy). Wśród szczepów *M. gordonae*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* można zaobserwować lekooporność na podstawowe leki przeciwprątkowe (streptomycynę, izoniazyd, ryfampicynę i etambutol). Szczep *M. gordonae* był wrażliwy na wszystkie badane leki drugiego rzutu oraz streptomycynę i etambutol. Szczep *M. malmoense*, wykazywał tylko wrażliwość na ko-trimoksazol. Szczepy *M. abscesus* wykazywały oporność na większość chemioterapeutyków przeciwgruźliczych, natomiast wykazywały wrażliwość tylko na etionamid i erytromycynę a 1 ze szczepów wrażliwość na amikacynę. Ze względu na małą liczbę izolacji tych gatunków nie wykonano wyliczenia współczynnika istotności. Szczegółowe dane o lekooporności szczepów prątków niegruźliczych MOTT przedstawiono w tabeli 42.

Tabela 42. Analiza lekooporności mniej licznie izolowanych prątków MOTT

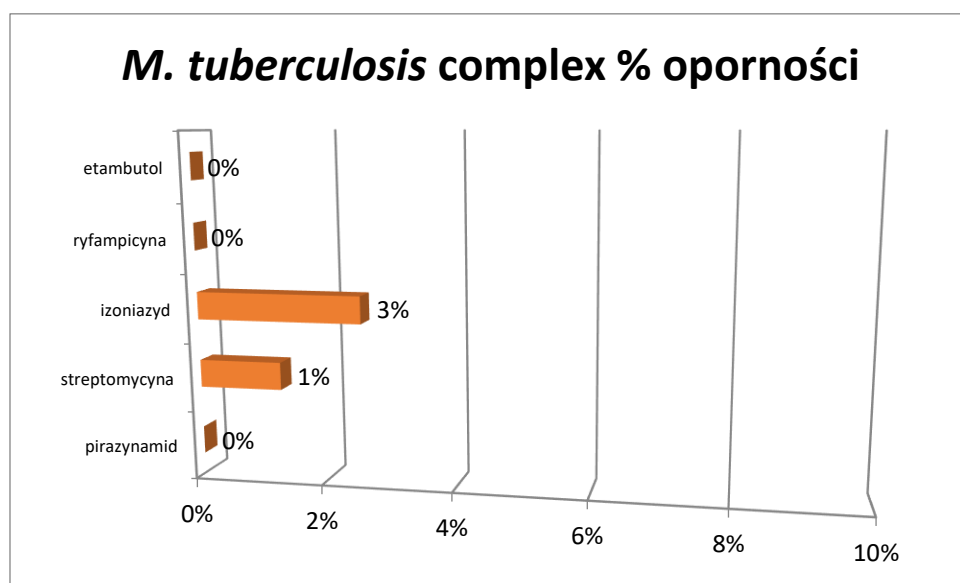
Gatunek	<i>M. gordonae</i>		<i>M. malmoense</i>		<i>M. fortuitum</i>		<i>M. chelonae</i>		<i>M. abscesus</i>	
chemioterapeutyk	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
streptomycyna	0	0	0	0	2	100	1	100	2	100
izoniazyd	1	100	0	0	2	100	1	100	2	100
ryfampicyna	1	100	0	0	2	10	1	100	2	100
etambutol	0	0	0	0	2	100	1	100	2	100
kapromycyna	0	0	0	0	1	50	1	100	2	100
cykloseryna	0	0	0	0	1	50	0	0	2	100
etionamid	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
ofloksacyna	0	0	0	0	0	0	1	100	2	100
amikacyna	0	0	0	0	0	0	0	0	1	50%
ko-trimoksazol	0	0	1	100	2	100	1	100	2	100
clofasimina	0	0	0	0	1	50	1	100	2	100
erytromycyna	0	0	0	0	1	50	1	100	0	0
rifabutina	0	0	0	0	2	100	1	100	2	100

Tabela 43. Analiza lekooporności *M. tuberculosis complex*

Gatunek	<i>M. tuberculosis complex</i>	
chemioterapeutyk	n	%
pirazynamid	0	0
streptomycyna	1	1,3
izoniazyd	2	2,6
ryfampicyna	0	0
etambutol	0	0

Analiza lekooporności szczepów od pacjentów z gruźlicą wykazała, że szczepy były w większości szczepami wielowrażliwymi. U dwóch pacjentów odnotowano szczepy odporne na izoniazyd, a u 1 oporność na streptomycynę. W rutynowych badaniach pacjentów z wyizolowanymi szczepami *M. tuberculosis* wrażliwymi na przeciwprątkowe leki I rzutu nie wykonuje się rozszerzonego antybiogramu na leki II rzutu, dlatego też nie wykonano analizy ich wrażliwości. Szczegółową analizę lekooporności *M. tuberculosis* complex przedstawiono w tabeli 43 i na wykresie 25.

Wykres 25. Lekooporność *M. tuberculosis* complex



Analizując badania mikrobiologiczne pacjentów z izolacją i / lub zakażeniem prątkiem niegruźliczym MOTT zaobserwowano 10 przypadków, w których doszło do zmiany wzoru lekooporności izolowanych szczepów. Szczegółowe zestawienie przedstawiono w tabeli 44.

Tabela 44. Zestawienie przypadków, w których w czasie leczenia i / lub monitorowania pacjenta odnotowano zmian w lekowrażliwości szczepów prątków MOTT

Gatunek	Chemioterapeutyk	Typ zmiany	Liczba przypadków
M. chelonae	streptomycyna	wrażliwy na oporny	1
M. avium	streptomycyna	wrażliwy na oporny	1
M. avium	etambutol	wrażliwy na oporny	1
M. avium	ryfampicyna	oporny na wrażliwy	1
M. kansasii	streptomycyna	wrażliwy na oporny	1
M. kansasii	amikacyna	oporny na wrażliwy	2
M. intracellulare	etambutol	wrażliwy na oporny	1
M. intracellulare	ryfampicyna	oporny na wrażliwy	1
M. intracellulare	amikacyna	oporny na wrażliwy	1

4.16. INFORMACJE Z KARTY INFORMACYJNEJ HOSPITALIZACJI

W karcie informacyjnej zamieszczano informacje na temat podjętych decyzji o leczeniu swoistym, nieswoistym lub odstąpieniu od terapii. W całej badanej grupie 75/138 (54,4%) pacjentów miało włączone leczenie swoiste lekami przeciwprątkowymi I rzutu i byli to głównie pacjenci, u których potwierdzono w posiewach *M. tuberculosis* jako czynnik etiologiczny 65/78 (83,3%). Leczenie swoiste zastosowano również u 3/41 (7,3%) pacjentów z zakażeniem prątkiem MOTT oraz 2/19 (10,5%) pacjentów z izolacją prątków MOTT.

Dużą grupę analizowanych pacjentów 31/138 (22,4%) stanowiły osoby, u których wstrzymano swoiste leczenie ze względu na oczekiwanie na identyfikację i oznaczenie lekowrażliwości wyhodowanych prątków. W grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT było to 11/19 (57,9%) a w grupie z zakażeniem prątkami MOTT 20/41 (48,8%). Związane to było z dłuższym czasem (1-2 miesiące) oczekiwania na wynik i koniecznością doboru antybiotykoterapii celowanej na podstawie uzyskanego antybiogramu.

Tylko u 3/41 pacjentów z zakażeniem MOTT odstąpiono od włączenia swoistych leków ze względu na obciążenia i toksyczność leków przeciwprątkowych, a u 2/19 (10,5%) pacjentów z izolacją prątków MOTT podjęto decyzję o odstąpieniu od leczenia swoistego ze względu na nie spełnienie kryteriów rozpoznania mikrobiologicznych mykobakteriozy zgodnie z ATS/IDSA [129]. U 1/19 pacjenta z izolacją prątków MOTT, a nie spełniającego kryteriów rozpoznania mykobakteriozy, mimo pojedynczej izolacji prątków MOTT włączono leczenie przeciw prątkom MOTT ze względu na zły ogólny stan chorego i niemożliwy do określenia inny czynnik etiologiczny choroby infekcyjnej płuc. Rozkład decyzji terapeutycznych był znacząco różny przy porównaniu grup pacjentów. Szczegółowe dane o decyzjach terapeutycznych zawarto w tabeli 45.

Tabela 45. Rozkład podjętych decyzji terapeutycznych na podstawie informacji zawartych w kartach informacyjnych historii chorób pacjentów w grupach i w podziale na płeć

grupa pacjentów	płeć	bez leczenia mykobakteriozy nie		leczenie swoiste		leczenie nieswoiste		leczenie mykobakteriozy		terapia kontynuowana poza szpitala		pacjent przeniesiony do innego szpitala		terapia wstrzymana, szczerp w identyfikacji i	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
z gruźlicą [n=78]	łącznie	0	0,00%	73	89,70%	1	1,20	0	0,0%	1	1,30%	3	3,80%	0	0,00%
	kobiety	0	0,00%	18	80,00%	0	0,00	0	0,0%	1	5,00%	1	5,00%	0	0,00%
	mężczyźni	0	0,00%	55	93,10%	1	1,70	0	0,0%	0	0,00%	2	3,40%	0	0,00%
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	2	10,50%	2	10,50%	2	10,50	1	5,3%	0	0,00%	2	10,5%	11	57,9%
	kobiety	2	20,00%	1	10,00%	1	10,00	0	0,0%	0	0,00%	0	0,00%	6	60,0%
	mężczyźni	0	0,00%	1	11,10%	1	11,10	1	11,1%	0	0,00%	2	22,2%	5	55,6%
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	3	7,30%	3	7,30%	2	4,90	8	19,50%	0	0,00%	5	12,2%	20	48,8%
	kobiety	1	5,00%	2	10,00%	1	5,00	2	10%	0	0,00%	3	15,0%	11	55,0%
	mężczyźni	2	9,50%	1	4,80%	1	4,80	6	28,6%	0	0,00%	2	9,50%	9	42,9%
łącznie		5	3,60%	75	54,4%	7	5,1%	9	6,5%	1	0,70%	10	7,20%	31	22,4%
dokładny test Fishera dla grup pacjentów		p=0,010		p<0,001		p=0,466		p=0,086		p=1,00		p=0,148		p<0,001	
dokładny test Fishera dla płci		p=0,352		p=0,005		p=1,00		p=0,770		p=0,362		p=1,00		p=0,007	

ANALIZA INFORMACJI NA KONIEC POBYTU W SZPITALU

Każda historia choroby zawiera ogólną informację o efekcie leczenia. Wśród analizowanych pacjentów najczęściej występowała informacja o wyleczeniu z poprawą 112/138 (81,2%), wśród pacjentów z gruźlicą było takich informacji 69/78 (88,5%), z izolacją prątków MOTT 11/19 (57,%) i 32/41 (78%) pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT. U 10/138 (7,2%) pacjentów odnotowano informację o wypisie bez poprawy i dotyczyło to głównie pacjentów z zakażeniem MOTT 6/41 (14,6%) oraz z izolacją prątków MOTT 3/19 (15,8%). 8/138 (5,8%) pacjentów zostało wypisanych bez leczenia swoistego. Zgon odnotowano u 4/138 (2,9%) wyłącznie wśród pacjentów z gruźlicą (2 mężczyzn i 2 kobiety). Analiza informacji o efekcie leczenia na koniec hospitalizacji wykazała statystycznie znamienne różnice pomiędzy grupami pacjentów oraz dla płci z wyjątkiem sytuacji przeniesienia pacjenta do innego szpitala i zgonu. Szczegółowe informacje zamieszczone są w tabeli 46.

Tabela 46. Analiza informacji o efekcie leczenia na zakończenie hospitalizacji w grupach pacjentów i w podziale na płeć

grupa pacjentów	płeć	wyleczony z poprawą		wypisany bez poprawy		zgon w trakcie hospitalizacji		nieleczony		przeniesiony do innego szpitala	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
z gruźlicą [n=78]	łącznie	69	88,5	1	1,3	4	5,1	1	1,3	3	3,8
	kobiety	17	85,0	0	0,0	2	10,0	1	5,0	0	0,0
	mężczyźni	52	89,7	1	1,7	2	3,4	0	0,0	3	5,2
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	11	57,9	3	15,8	0	0,0	4	21,1	1	5,3
	kobiety	4	40,0	3	30,0	0	0,0	3	30,0	0	0,0
	mężczyźni	7	77,8	0	0,0	0	0,0	1	11,1	1	11,1
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	32	78,0	6	14,6	0	0,0	3	7,3	0	0,0
	kobiety	14	70,0	4	20,0	0	0,0	2	10,0	0	0,0
	mężczyźni	18	85,7	2	9,5	0	0,0	1	4,8	0	0,0
łącznie		112	81,2	10	7,2	4	2,9	8	5,8	4	2,9
dokładny test Fishera dla grup pacjentów		p=0,010		p=0,004		p=0,621		p=0,004		p=0,452	
dokładny test Fishera dla płci		p=0,022		p=0,036		p=0,352		p=0,026		p=0,296	

ANALIZA SKUTKÓW UBOCZNYCH STOSOWANIA LEKÓW PRZECIWPRAŃKOWYCH WŚRÓD BADANYCH PACJENTACH

U 29/138 (21%) pacjentów podczas hospitalizacji na skutek stosowania leków przeciwprątkowych wystąpiły niekorzystne objawy uszkodzenia wątroby i zaburzeń neurologicznych. Objawy uszkodzenia wątroby stwierdzono u 23/78 (29,5%) pacjentów z gruźlicą, 4/41 (9,8%) pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT i 1/19 (10%) pacjenta z izolacją prątków MOTT.

Tabela 47. Hepatotosyczność w badanych grupach i w podziale na płeć

grupa pacjentów	płeć	wzrost aktywności enzymów wątrobowych na podstawie wyników badań		konieczność zaprzestania stosowania pirazynamidu na skutek wzrostu aktywności aminotransferaz		wzrost aktywności aminotransferaz i zaburzenia neurologiczne modyfikacja streptomycyny pirazynamidu	
		n	%	n	%	n	%
z gruźlicą [n=78]	łącznie	23	29,5	18	23,1	5	6,4
	kobiety	3	15,0	5	25,0	1	5,0
	mężczyźni	20	34,5	13	22,4	4	6,9
z izolacją prątków niegruźliczych [n=19]	łącznie	1	5,3	1	5,3	1	5,3
	kobiety	1	10,0	1	10,0	1	10,0
	mężczyźni	0	0,0		0,0		0,0
z zakażeniem prątkami niegruźliczymi [n=41]	łącznie	4	9,8	3	7,3	1	2,4
	kobiety	2	10,0	3	15,0	1	5,0
	mężczyźni	2	9,5	0	0,0	0	0,0
łącznie		28	20,3	22	15,9	7	5,0
dokładny test Fishera dla grup pacjentów				p=0,066			
dokładny test Fishera dla płci				p=0,472			

Analiza skutków ubocznych stosowania leków przeciwprątkowych w trakcie hospitalizacji nie wykazała statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy grupami pacjentów. Szczegółowe informacje zamieszczone są w tabeli 47.

4.17. MODELE PREDYKCYJNE

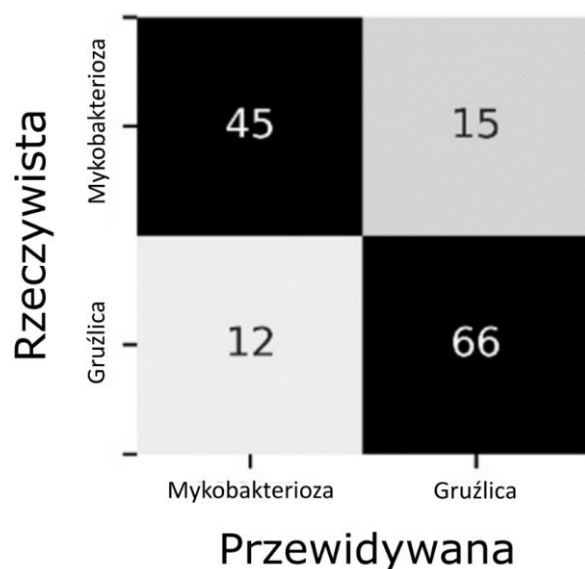
Analizując dane pacjentów z gruźlicą i mykobakteriozą oraz podejmowane przez lekarzy decyzje diagnostyczno-terapeutyczne zaobserwowano grupę chorych, u których postanowiono rozpoznanie wstępne inne niż to ostatecznie zostało zweryfikowane przez badania mikrobiologiczne, szczególnie w zakresie różnicowania między zakażeniem prątkiem gruźlicy a prątkami niegruźliczymi. U 12/41 chorych, u których wyizolowano prątki niegruźlicze zostało wstępnie diagnozowanych, a część leczonych w kierunku gruźlicy. Stało się to motorem do przygotowania wielowymiarowej analizy statystycznej oraz modeli predykcyjnych, które mogłyby być pomocne w prawidłowym różnicowaniu pomiędzy gruźlicą i mykobakteriozą. Jest to istotne, gdy wyniki badań nie są oczywiste, a przedłużające się oczekiwanie na wynik badań mikrobiologicznych utrudnia podjęcie decyzji terapeutycznych.

Po wstępnej analizie wszystkich zebranych danych z historii choroby pacjentów przeprowadzono wybór cech do analizy przy użyciu algorytmu regresji logistycznej (LR). Po wstępnej selekcji na podstawie wyników dokładnego testu Fishera wybrano 28 cech.

W celu oceny ilościowej klasyfikacji binarnej na 2 grup pacjentów wykonano macierz błędów i na jej podstawie wykazano, że 12 pacjentów według algorytmu regresji logistycznej zostało

błędnie zaklasyfikowanych do grupy pacjentów z zakażeniem lub izolacją prątków MOTT. 15 chorych, u których wyizolowano prątki MOTT zostało przez model zaklasyfikowanych jako gruźlica.

Rycina 1. Macierz błędu regresji logistycznej danych wybranych do stworzenia modelu predykcyjnego



Wyliczone pole pod krzywą wykresu ROC wykorzystywane, jako miara wydajności klasyfikacyjnej zastosowanego algorytmu osiągnęło wysoką wartość $0,91 \pm 0,07$ wskaźnika AUC, co wskazuje na dużą wartość predykcją usyskanego modelu.

Wykres 26. Analiza krzywej ROC i pola pod krzywą ROC danych uzyskanych w algorytmie regresji logistycznej

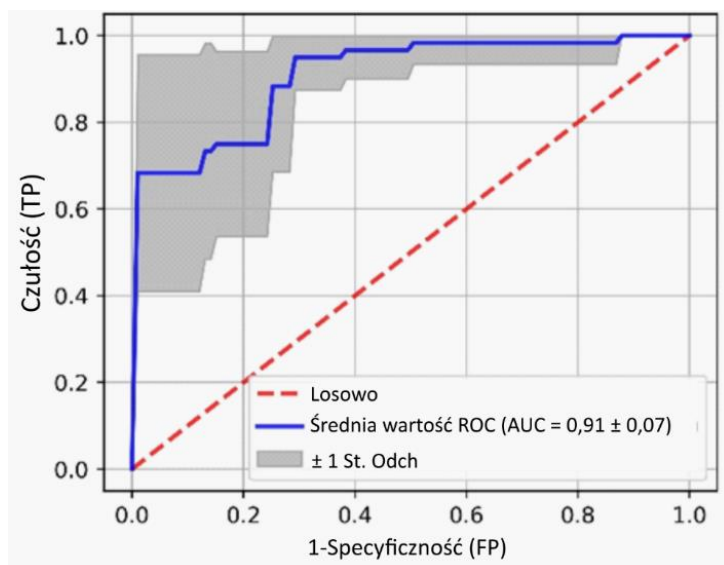


Tabela 48. Wyniki 10-krotnej walidacji krzyżowej modelu regresji logistycznej

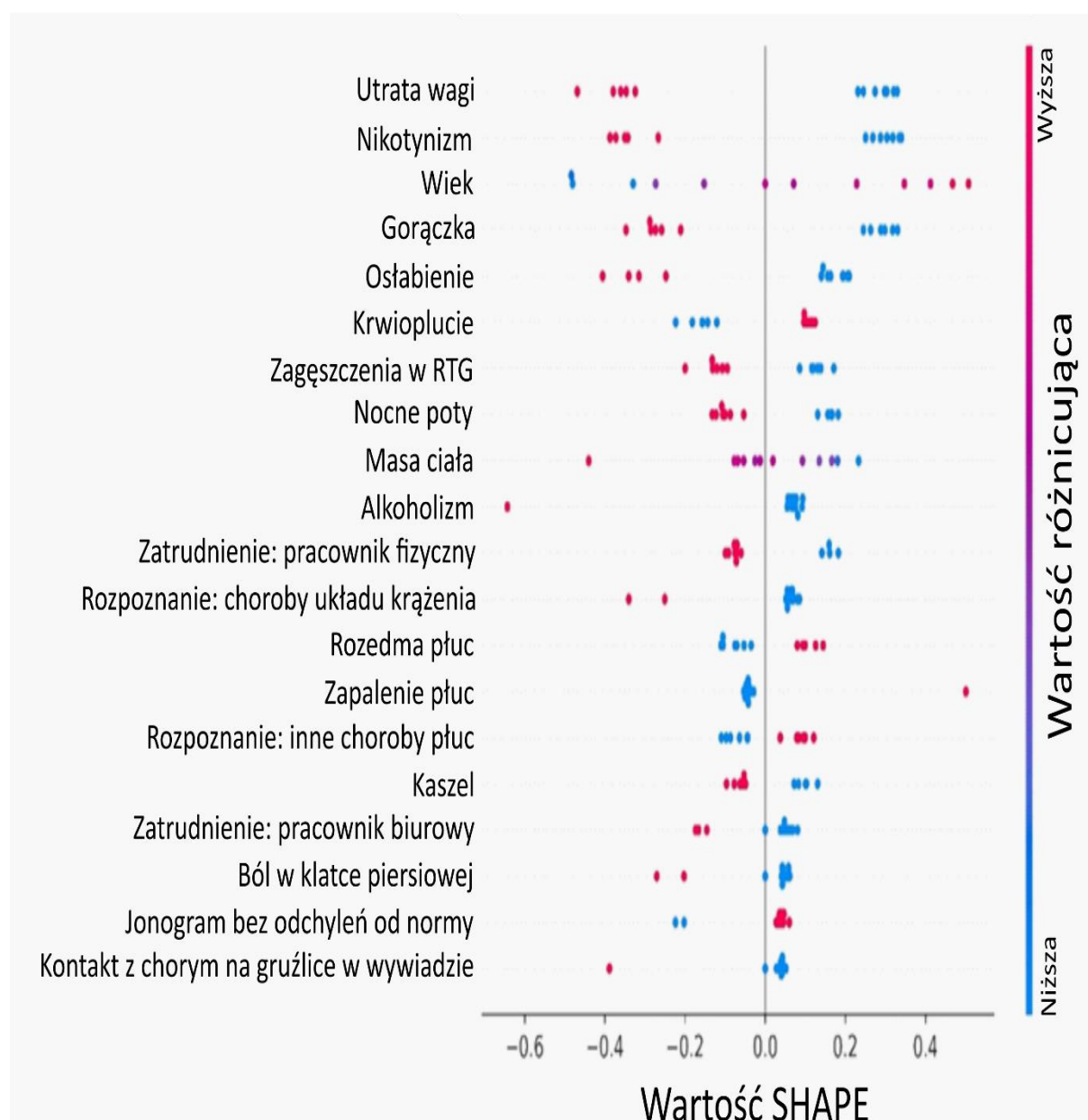
dokładność	AUC	precyzja	współczynnik F1
0.803 (0.113)	0.91 (0.07)	0.805 (0.173)	0.764 (0.146)

Na rycinie 2 przedstawiono wyjaśnienie metodą SHAP modelu regresji logistycznej.

Przygotowane graficzne wyjaśnienie modelu przedstawia predykcję dla 12 pacjentów, algorytmu regresji logistycznej wypracowanego na testowaniu 126 pacjentów. W modelu predykcyjnym analizowanych danych, czynnikami różnicującymi o najwyższej sile predykcyjnej pacjentów z gruźlicą i zakażeniem lub izolacją prątków MOTT okazały się utrata masy ciała, nikotynizm, wiek, stany gorączkowe, osłabienie, krwiotłucie oraz nocne poty (rycina 2). Na ponad 100 różnych wartości cech charakteryzujących pacjentów z gruźlicą i mykobakteriozą, dla większości nie potwierdzono znamiennej statystycznej różnicy pomiędzy grupami badanymi. Duża część informacji o pacjentach zebrana podczas wywiadu oraz wyniki wykonanych badań laboratoryjnych i obrazowych nie różnicują jednoznacznie pacjentów względem czynnika etiologicznego zakażenia swoistego.

Przygotowany model regresji logistycznej wskazał uzależnienie od nikotyny, alkoholizm, objawy takie jak: utrata wagi, gorączka i osłabienie oraz pracę w warunkach zapylenia jako cechy różnicujące z dużym prawdopodobieństwem pacjentów w kierunku gruźlicy. Za to wystąpienie objawu krwiotłucia, rozpoznane zapalenie płuc, rozedma płuc i inne choroby płuc oraz brak zmian w jonogramie (u pacjentów z gruźlicą dominowała hiponatremia) wskazał jako cechy różnicujące pacjentów na: z zakażeniem lub izolacją prątków niegruźliczych.

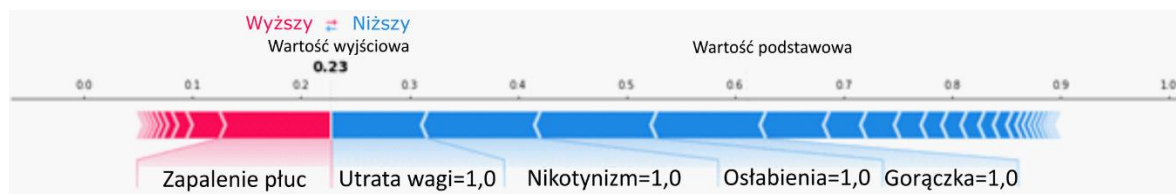
Rycina 2. Wyjaśnienie metodą SHAP modelu regresji logistycznej



W celu weryfikacji pacjentów zaklasyfikowanych do grupy pacjentów z gruźlicą a rzeczywiście należących do grupy pacjentów z zakażeniem i izolacją prątków MOTT na rycinie 3 i 4 przedstawiono lokalne wyjaśnienie wyników uzyskanych w algorytmie regresji logistycznej, na których wszystkie cechy zaznaczone na czerwono mają pozytywny wpływ na prognozowanie w

kierunku mykobakteriozy, podczas gdy wszystkie zaznaczone na niebiesko wskazują na gruźlicę. Na rycinie 5 i 6 przedstawiono działanie różnicujące modelu na pacjentach zaklasyfikowanych przez model zgodnie z uzyskanym wynikiem mikrobiologicznym.

Rycina 3. Lokalne wyjaśnienie regresji logistycznej dla pacjenta nr 34 B.I.



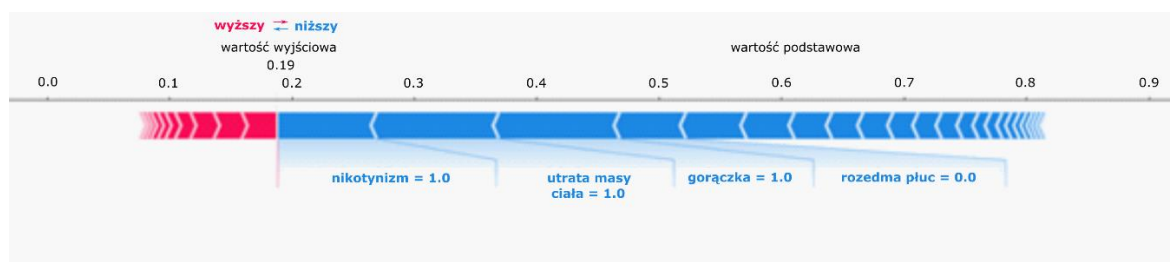
Wartość wyjściowa poniżej 0,5 wskazuje, że przypadek został zaklasyfikowany jako gruźlica. W przygotowanym modelu dla pacjenta 34 utrata masy ciała, uzależnienie od nikotyny i osłabienie można zidentyfikować jako najważniejsze cechy powodujące jego kwalifikację jako pacjenta z gruźlicą. Główną cechą u tego pacjenta wskazującą, że może to być pacjent z mykobakteriozą jest rozpoznane zapalenie płuc.

Rycina 4. Lokalne wyjaśnienie regresji logistycznej dla pacjenta nr 53 S.D.



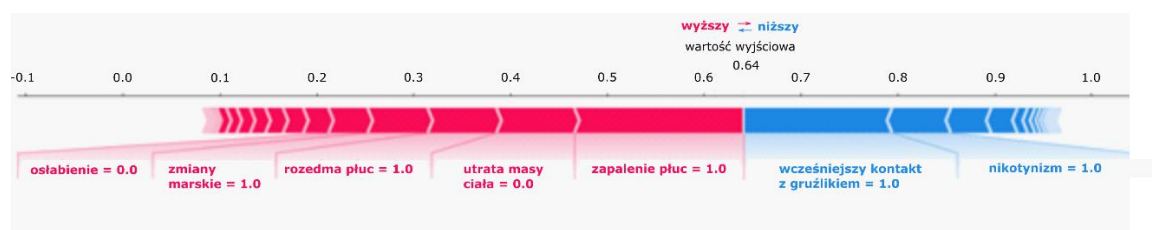
Przypadek pacjenta nr 53 (rycina 4) został zakwalifikowany błędnie przez model do pacjentów z gruźlicą. W przygotowanym modelu uzależnienie od etanolu, utrata masy ciała oraz uzależnienie od palenia tytoniu przeważały o zaklasyfikowania pacjenta nr 53 do grupy chorych z gruźlicą, pomimo, że ostatecznie potwierdzono jako czynnik etiologiczny zakażenia prątki niegruźlicze MOTT.

Rycina 5. Lokalne wyjaśnienie regresji logistycznej dla pacjenta nr 74 N.T.



Przypadek pacjenta 74 N.T., który przez model został zaklasyfikowany jako pacjent z gruźlicą, zgodnie z potwierdzeniem mikrobiologicznym. Cechami, które wyznaczyły klasyfikację do grupy pacjentów z gruźlicą było uzależnienie od nikotyny, objawy utraty masy ciała i gorączka oraz rozedma płuc.

Rycina 6. Lokalne wyjaśnienie regresji logistycznej dla pacjenta nr 63 C.Z.



Przypadek pacjenta 63 C.Z. zaklasyfikowanego przez model do grupy pacjentów z mykobakteriozą zgodnie z potwierdzeniem mikrobiologicznym. W przygotowanym modelu zapalenie płuc, objawy takie jak utrata masy ciała, osłabienie oraz zmiany marskie i rozedma płuc przeżyły o klasyfikacji pacjenta do grupy pacjentów z mykobakteriozą.

Przygotowany model oparty na algorytmie regresji logistycznej klasyfikuje pacjentów z prawdopodobieństwem 80% wykorzystując informacje demograficzne oraz dane z diagnostyki laboratoryjnej i obrazowej. Nie zawiera informacji na temat badań mikrobiologicznych, które ostatecznie definiują czynnik etiologiczny zakażenia. Metoda SHAP pozwala na prześledzenie elementów różnicujących dla pojedynczego pacjenta w celu analizy poszczególnych czynników wpływających na klasyfikację pacjentów do grupy.

5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja

Zakażenia prątkami niegruźliczymi z grupy MOTT stanowią istotny problem kliniczny i diagnostyczny. Trudności w jednoznacznej interpretacji dodatnich posiewów w kierunku prątków kwasoopornych i izolacji szczepów z grupy MOTT wynikają z powszechnego występowania w środowisku otaczającym człowieka (woda, powietrze, kurz, gleba) tej grupy prątków. Problemy diagnostyczne dotyczą pacjentów z podejrzeniem procesu swoistego lub obserwowanych z powodu przewlekłych infekcji płuc, a nie poddających się empirycznemu leczeniu, u których nie udaje się ustalić nieswoistego czynnika etiologicznego zakażenia. Izolacja u takich pacjentów prątków niegruźliczych częściej występujących w środowisku niż u ludzi jest problemem diagnostycznym i terapeutycznym. Dodatkowo ze względu na objawy oraz wyniki badań obrazowych sugerujących gruźlicę, lekarze w sytuacji konieczności włączenia leczenia przeciwpłatkowego muszą zdecydować o terapii empirycznej w oczekiwaniu na wynik badania mikrobiologicznego. Szczegółowa charakterystyka pacjentów z zakażeniem prątkami niegruźliczymi, poszukiwanie czynników ryzyka nabycia zakażenia, jak i charakterystyka wyhodowanych prątków niegruźliczych MOTT stanowią podstawę do tworzenia modeli predykcyjnych, pomocnych w różnicowaniu chorych zakażonych prątkiem gruźlicy oraz zakażonych i /lub z izolacją prątków niegruźliczych z grupy MOTT a także wyborze optymalnego postępowania terapeutycznego.

OGRANICZENIA BADANIA

W niniejszym opracowaniu analizie poddano wyłącznie dane pochodzące z zapisów w historiach hospitalizacji pacjentów, u których uzyskano dodatni posiew z prątkami niegruźliczymi lub prątkiem gruźlicy. Badanie nie objęło przebiegu terapii i jej efektów po zakończeniu leczenia szpitalnego oraz pozaszpitalnego w poradniach podstawowej opieki medycznej i przeciwegruźliczych. Dla 5 pacjentów, u których wyizolowano prątki MOTT nie uzyskano dostępu do historii choroby z różnych administracyjnych przyczyn.

PCChZiG w latach 2006-2016 był jednym z głównych ośrodków leczenia gruźlicy i mykobakteriozy w województwie pomorskim obok szpitala w Prabutach, Słupsku i oddziału pulmonologicznego w Szpitalu PCK w Gdyni.

Analizie podano wyłącznie dane pacjentów dorosłych, nie analizowano materiału odnoszącego się do zachorowań wśród dzieci oraz dzieci i dorosłych z mukowiscydozą leczonych w Szpitalu Dziecięcym Polanki im. Macieja Płazyńskiego w Gdańsku.

CHARAKTERYSTYKA PACJENTA

LICZBA PACJENTÓW

W latach 2006 - 2016 w Pracowni Prątka Gruźlicy PCChZiG w Gdańsku wyizolowano prątki niegruźlicze z grupy MOTT u 65 pacjentów z czego w niniejszym opracowaniu analizie poddano 60 pacjentów. W tym samym czasie w Pracowni Prątka Gruźlicy PCChZiG wyizolowano prątki gruźlicy od 2479 pacjentów (nie wszyscy z nich byli hospitalizowani w PCChZiG, dane pochodzą z corocznych raportów Pracowni PCChZiG do Instytutu Chorób Płuc i Gruźlicy w Warszawie).

Analizując dane zarówno z rocznych biuletynów NIZP-PZH, jak i dane uzyskane z NFZ można zaobserwować stały wzrost liczby pacjentów z mykobakteriozą potwierdzoną mikrobiologicznie a także liczby pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaniem lub podejrzeniem mykobakteriozy. Podobną tendencję corocznego wzrostu liczby zachorowań potwierdzają również publikacje wielu autorów z Europy, Azji, jak i Ameryki północnej [82–85]. Jednak w niniejszej analizie nie udało się zaobserwować wyraźnego trendu wzrostowego liczby pacjentów, u których izolowano szczepy prątków niegruźliczych.

WIEK PACJENTÓW

Mediana wieku w grupie chorych z gruźlicą wyniosła 53 lata, wśród pacjentów z zakażeniem prątkiem MOTT 57, a wśród pacjentów z izolacją prątków MOTT 48 i była najniższa wśród analizowanych grup. Pacjenci z gruźlicą byli nieco młodsi a kobiety nieco starsze, ale różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Zakres wieku pacjentów analizowanych w pracy Szturmowicz M. i wsp. z lat 2010-2015, a hospitalizowanych w Instytucie Chorób Płuc i Gruźlicy (IChPiG) w Warszawie, wyniósł 20–85 lat przy medianie 62.2 lata [80]. Zakres wieku tej grupy w porównaniu do chorych z PCChZiG jest niemal identyczny, ale mediana wieku wyższa. W pracy Schiff H. F. i wsp. z 2019r. w analizie 386 pacjentów z lat 2007-2014 hospitalizowanych w Szpitalu Królowej Alexandry w Portsmouth w Wielkiej Brytanii, u których wyizolowano szczepy prątków niegruźliczych średni wiek pacjentów wyniósł 65 lat [275]. Natomiast w analizie Lee H i wsp. 33974 przypadków izolacji prątków niegruźliczych w szpitalach w Korei Południowej w latach 2007-2016 dominowały osoby w wieku >50 lat (83,4%). Autorzy ci zwrócili uwagę na przewagę płci męskiej jedynie w grupie osób >70 roku życia [276]. W analizowanej grupie pacjentów PCChZiG nie zaobserwowano takiej przewagi mężczyzn >70 roku życia. W publikacjach opisujących populacje krajów europejskich mediana wieku dorosłych pacjentów z prątkami MOTT wyniosła w środkowej Grecji 66,1 lat (lata 2004–2006), Chorwacji 67 lat (lata 2006–2013) i Danii 68,2 lata (2015) [277–279]. Sugeruje się, że

starsi pacjenci są narażeni na zakażenie prątkami MOTT w środowisku domowym przez możliwe zanieczyszczenie wody wodociągowej. Udowodnione jest powiązanie genetyczne między izolatami prątków MOTT z wody pitnej a izolatami od ludzi (dla *M. avium* i *M. chimaera*). Z drugiej strony bardzo niewiele szczepów *M. kansasii* wyizolowanych od ludzi udało się powiązać ze źródłem w wodzie wodociągowej [280,281]. Uważa się jednak, że korzystanie z prysznicza przez osoby starsze jest rzadsze, co może prowadzić do długotrwałej stagnacji wody domowej instalacji wodociągowej i może umożliwić kolonizację instalacji wodno-kanalizacyjnych przez szczepy prątków MOTT. Ten fakt może być jednym z powodów, dla których prątki MOTT są częściej izolowane u pacjentów w podeszłym wieku niż w populacji ogólnej [282]. Rosnące rozpowszechnienie prątków MOTT może być również powiązane z praktykami zaopatrzenia w wodę, w szczególności chlorowaniem starych wodociągów komunalnych, co może sprzyjać namnażaniu się prątków MOTT w biofilmach na elementach instalacji [283].

PLEĆ

Wśród analizowanych pacjentów PCChZiG odsetek kobiet i mężczyzn w grupie z zakażeniem prątkami MOTT oraz w grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT był zbliżony, w odróżnieniu od grupy chorych z rozpoznaniem gruźlicy, gdzie przeważali mężczyźni.

W analizie 75 pacjentów z IChPiG, wcześniej cytowanej pracy Szturmowicz M. i wsp. z 2018r., wykazano z kolei wyraźną przewagę kobiet nad mężczyznami wśród pacjentów z izolacją prątków niegruźliczych MOTT [80]. W badaniach z Korei Południowej także wskazywano na przewagę kobiet (54,6% vs 45,4%) [284]. Badania Kone B. i wsp. przeprowadzone w grupie 439 pacjentów z Mali, w tym 17% zakażonych HIV, od których wyizolowano prątki niegruźlicze MOTT, wskazują na dominację mężczyzn (80,5% do 19,5%) [285]. Zasadniczo w opracowaniach europejskich pacjenci z prątkami MOTT to częściej mężczyźni [83,139,278,286], z wyjątkiem chorób płuc wywoływanych przez *M. avium*, które są częściej diagnozowane u starszych kobiet [287,288].

MIEJSCE ZAMIESZKANIA

Ponad połowa pacjentów badanych pochodziła z dużych miast, niespełna 30% stanowili mieszkańcy wsi. W literaturze dotyczącej analiz pacjentów z Polski z zakażeniem prątkami bardzo trudno doszukać się informacji o ich statusie socjoekonomicznym oraz miejscu zamieszkania. W oficjalnych statystykach NIZP-PZH można znaleźć informacje o różnicach w miejscu zamieszkania, ale odnosi się to do zgonów z powodu gruźlicy, które dotyczą w większości chorych z miast i są podawane w liczbach bezwzględnych, a nie w stosunku do liczby ludności w miastach i wsiach. Zgodnie z danymi przedstawianymi przez Główny Urząd Statystyczny, w

Polsce w latach 2006-2016 39,3% populacji zamieszkiwało na wsi [289]. Na tej podstawie można wnioskować, że nie ma różnic w częstości izolacji prątków MOTT w zależności od zamieszkiwania w mieście lub na wsi. W badaniach odnoszących się do populacji zamieszkującej Stany Zjednoczone Ameryki Północnej (dane z Premier Healthcare Database z lat 2009-2013) wykazano znacznie większą liczbę hospitalizowanych pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT w dużych miastach w stosunku do mniejszych miejscowości (96 do 4 pacjentów w analizowanym okresie) [290]. W analizie różnic wśród badanych pacjentów pod względem miejsca zamieszkania należy zwrócić uwagę na znaczenie dostępu do specjalistycznej opieki medycznej i diagnostyki.

ZAWÓD I STATUS SPOŁECZNY

Analizowani pacjenci wykonywali różnorodne zawody. W całej grupie objętej analizą dominowali pacjenci zatrudnieni jako pracownicy fizyczni, w tym z narażeniem na zapylenie w miejscu pracy (106/138; 76,8%). Z kolei przy porównaniu 3 grup badanych zaobserwowano istotną statystycznie różnicę. Pracownicy fizyczni przeważali wśród pacjentów z gruźlicą (88,5%), natomiast wśród pacjentów z izolacją prątków niegruźliczych stanowili 42%, a z zakażeniem MOTT 70,7%. Udział osób z wyższym wykształceniem był najwyższy w grupie z izolacją MOTT.

Autorzy opracowania obejmującego obserwacje z okresu 2016-2019 ponad 200 pacjentów ze szpitala w południowo-wschodnich Chinach wykazali brak istotnych statystycznie różnic w zawodach wykonywanych przez pacjentów z izolacją lub zakażeniem prątkami MOTT, także w odniesieniu do płci [84]. Zwrócili uwagę na fakt, iż w zawodach nie związanych z rolnictwem pracowało zarówno mniej kobiet, jak i mężczyzn (11,8% i 20,7%) wobec osób pracujących w rolnictwie. W niniejszej analizie pracę związaną z rolnictwem zgłaszało łącznie 6 osób. W pracy Modra H. i wsp., w której badano problem zakażenia MOTT na terenie Moraw i Czeskiego Śląska w latach 2012-2018, choć wykazano większą częstość izolacji prątków niegruźliczych od pacjentów wykonujących prace fizyczne, w tym związane z zatrudnieniem w górnictwie, ostatecznie nie udowodniono większej zachorowalności górników związanej z zakażeniami MOTT. U mężczyzn odnotowano zapadalność w dystrykcie Karwina 2,86, a u kobiet 0,99/100tys. ludności i była ona wyższa od średniej dla całego analizowanego obszaru [291]. W badaniach Corbett E. L. i wsp. z 1999r. południowo-afrykańskich, HIV-ujemnych górników złota wykazano powszechne występowanie zakażeń powodowanych przez *M. kansasii* i *M. scrofulaceum*. Większość izolatów związanych była z nowymi zmianami jamistymi na tle krze-

micy lub starych blizn pogrúliczych [292]. Wykonywany przez pacjenta, podejrzanego o gruźlicę czy mykobakteriozę, zawód jest często uwzględniany podczas zbierania danych klinicznych. Wydaje się, że przy współistnieniu innych czynników ryzyka może on również stanowić jeden z wielu elementów pośrednio sprzyjających rozwojowi mykobakteriozy.

Wśród analizowanych pacjentów wszystkich grup dominowali pacjenci w wieku produkcyjnym, 59/138 (42,8%) było czynnych zawodowo, 45/138 (32,6%) było bezrobotnych a 34/138 (24,6%) emerytów. Rozkład danych uwzględniający czynne zatrudnienie, niewykonywanie pracy zawodowej czy emeryturę istotnie różnił się w 3 porównywanych grupach. Największy odsetek bezrobotnych wystąpił w grupie chorujących na gruźlicę (48,7% vs 10,5% vs 12,2%) zaś najwyższy odsetek emerytów w grupie z zakażeniem prątkami atypowymi (7,7% vs 36,8% vs 51,2%). W pracy Modra H. i wsp. podawana jest wyższa częstość zakażenia prątkami MOTT wśród górników w wieku poprodukcyjnym, ale nie jest to wiązane z wykonywanym zawodem, lecz z pewnymi możliwymi codziennymi nawykowymi przyzwyczajeniami wśród emerytów, w tym wspomnianym już wcześniej korzystaniem z natrysków w systemach o obniżonym przepływie i starych instalacjach [291]. Jones M. M. i wsp. badając emerytowanych żołnierzy armii amerykańskiej zaobserwowali w tej grupie większą zapadalność na mykobakteriozę, w porównaniu do średnich wskaźników dla okolicznej ludności (12,6 do 1,35 na 100tys. ludności) [293]. Wielu autorów podaje wiek pacjentów jako możliwy czynnik ryzyka, co nie musi wykluczać roli aktywności zawodowej pacjenta jako czynnika ryzyka zachorowania na mykobakteriozę.

ANALIZA ROZPOZNAŃ, OBJAWÓW I CZYNNIKÓW RYZYKA

LOKALIZACJA ZMIAN CHOROBOWYCH

Zakażenia prątkami u analizowanych pacjentów były zlokalizowane głównie w płucach 130/138 94,2% pacjentów, jest to zgodne ze stanem wiedzy i koresponduje z obserwacjami innych autorów. Zakażenia pozapłucne w badanym materiale (łącznie 8) to zakażenia uogólnione w postaci bakteriemii u pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT (4 pacjentów), postać z zajęciem opłucnej (2 chorych z gruźlicą), zakażenie obejmujące kręgosłup (1 chory z gruźlicą) i zakażeniem prątkami MOTT z infekcją obejmującą węzły chłonne (1). Zakażenia uogólnione wystąpiły u 6 chorych Oddziału Leczenia AIDS.

Retrospektywne badania prowadzone w różnych ośrodkach wykazały, że 20-30% izolatów prątków MOTT ma pochodzenie pozapłucne [294–297]. W publikacji z 2016r. Blanc P. i wsp., poddali retrospektywnej analizie dane pacjentów z rozpoznaniem mykobakteriozy pochodzących z 12 lat obserwacji w Uniwersyteckim Szpitalu w Bordoux we Francji. W grupie 170

chorych przeważały przypadki zakażeń płuc (54,1%), następnie zakażenia skóry i tkanek miękkich (22,9%), przypadki o uogólnionej infekcji (10,6%), zapalenie węzłów chłonnych (7,7%), zakażenia kości i stawów (2,9%) oraz zakażenia związane z cewnikiem (1,8%) [294]. Podobny rozkład postaci klinicznych zakażeń MOTT podają kanadyjscy autorzy, potwierdzając przewagę zakażeń płuc (96%) nad pozapłucnymi (4%) wśród pacjentów diagnozowanych w latach 1998-2010 (na podstawie danych z Public Health Ontario Laboratory) [296]. Brak zakażeń skórnych wśród pacjentów PCChZiG w analizowanym okresie należy tłumaczyć brakiem oddziału dermatologicznego w strukturach Centrum oraz specyfiką szpitala związaną z chorobami zakaźnymi i chorobami płuc.

ROZPOZNANIA CHORÓB PODSTAWOWYCH I WSPÓLISTNIEJĄCYCH PACJENTÓW

Wśród hospitalizowanych pacjentów objętych analizą u 12/60 (20%) chorych z izolacją i zakażeniem prątkami niegruźliczymi MOTT podczas przyjęcia do szpitala nie podejrzewano mykobakteriozy tylko gruźlicę. Dopiero przeprowadzona diagnostyka mikrobiologiczna wykłuczyła gruźlicę wskazując inną etiologię obserwowanych zmian. Odwrotnej sytuacji nie zaobserwowano wśród pacjentów z zakażeniem prątkami gruźlicy. Spośród wspomnianych 12 pacjentów 5 zakwalifikowano do grupy z izolacją prątków MOTT, a u 7 zgodnie z kryteriami ATS/IDSA rozpoznano mykobakteriozę. Dane grupy pacjentów, u których podejrzewano gruźlicę, lecz w toku diagnostyki mikrobiologicznej wyhodowano prątki MOTT, stały się punktem wyjścia do przygotowania modeli predykcyjnych, które mogłyby znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej w różnicowaniu chorych z zakażeniem prątkami niegruźliczymi i gruźliczymi. W literaturze polskiej nie przedstawiono do tej pory retrospektywnej ani prospektywnej analizy danych klinicznych pacjentów, która posłużyłaby do przygotowania algorytmu różnicującego pacjentów na podejrzanych o mykobakteriozę lub gruźlicę jeszcze przed otrzymaniem potwierdzenia mikrobiologicznego. Spośród problemów zdrowotnych współwystępujących najczęściej identyfikowano choroby układu krążenia u pacjentów z gruźlicą 32/78 (41%) oraz inne choroby płuc u 17/41 (41%) pacjentów z zakażeniem prątkami niegruźliczymi. W szczegółowej analizie chorób układu krążenia wykazano jedynie wyższą częstość występowania choroby wieńcowej w grupie pacjentów z zakażeniem MOTT. Istotne statystycznie różnice dotyczące częstości występowania innych chorób w badanych 3 grupach dotyczyły współistnienia zakażenia HIV (6 z 9 przypadków rozpoznano w grupie z zakażeniem MOTT). Spośród chorób układu oddechowego astma i rozstrzenie oskrzeli występowały z istotnie różną częstością, czę-

ściej wśród chorych z izolacją lub zakażeniem MOTT. W opisie pacjentów leczonych w angielskim szpitalu w Portsmouth w latach 2007-2014 u 88,3% pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT oraz 84,6% z izolacją prątków niegruźliczych wystąpiły inne choroby płuc. Najczęściej odnotowano przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) - 44,6% pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT i 37,3% pacjentów z izolacją prątków MOTT, rozstrzenie oskrzeli u 38,9% pacjentów z mykobakteriozą oraz 43,9% chorych z izolacją prątków niegruźliczych, astmę odpowiednio u 16,9% i 18,9%. Interesującym jest również fakt, że u 9,8% pacjentów z mykobakteriozą oraz 11,75% pacjentów z izolacją prątków MOTT, w wywiadzie zebrany przez lekarza przy przyjęciu do szpitala, odnotowano przechorowanie gruźlicy [275]. W niniejszej analizie 15 pacjentów z mykobakteriozą i 4 z izolacją prątków MOTT było leczonych wcześniej z powodu gruźlicy.

Zakażenia prątkami MOTT zwykle występują u pacjentów z predysponującymi czynnikami ryzyka ze strony gospodarza, takimi jak upośledzenie mechanizmów miejscowej obrony immunologicznej w układzie oddechowym lub zaburzenia odporności [72]. Przewlekłe choroby płuc takie jak POChP, rozstrzenie oskrzeli, rozedma płuc czy choroby nowotworowe płuc, które występowały u pacjentów z zakażeniem prątkami niegruźliczymi mogły mieć istotny wpływ na rozwój choroby u analizowanych pacjentów.

W pracy Bakuła Z. i wsp. z 2018r. 60 % pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT miało inne choroby płuc takie jak POChP (33,7%), rozstrzenie oskrzeli (64,2%) oraz astma (5,8%). W grupie z izolacją prątków MOTT znacznie rzadsze było współwystępowanie POChP (15,8%), rzadziej występowały rozstrzenie oskrzeli (5,9%), nie było pacjentów z astmą, ale w 15,8% przypadków rozpoznano nowotwory płuc [298]. Natomiast w przytaczanej wcześniej pracy Szturmowicz i wsp. przy porównaniu chorób współistniejących u pacjentów z zakażeniem i izolacją prątków MOTT można zaobserwować niewielką różnicę w częstości występowania POChP (19% vs 30%) i śródmiąższowej choroby płuc (28% vs 22%) na rzecz pacjentów z izolacją prątków MOTT. Należy jednak zaznaczyć, że analizowana w cytowanej pracy grupa jest niewielka (73 pacjentów) a różnice obejmują 2-4 pacjentów. Wnioskowanie o znaczeniu częstości różnych chorób współistniejących w badanych grupach wymaga większej liczebności grup pacjentów [80].

OBJAWY

Objawy mykobakteriozy nie są specyficzne dla tej jednostki chorobowej. Najczęstszymi objawami występującymi u analizowanych pacjentów były typowe i najczęściej kojarzone z zakażeniem prątkami: kaszel, utrata masy ciała oraz gorączka i osłabienie. Typowe dolegliwości u osób z rozsianym zakażeniem prątkami z gatunku *M. avium* to gorączka, nocne poty i utrata masy ciała. Kaszel dominował u pacjentów z gruźlicą, jak i z izolacją i zakażeniem prątków MOTT. Utrata masy ciała i gorączka najczęściej występowały w grupie pacjentów z gruźlicą, w szczególności u mężczyzn. W grupie pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT obok kaszlu częstym objawem była gorączka, utrata masy ciała oraz osłabienie i krwiotłucie. Krwiotłucie najrzadziej zgłaszali chorzy z gruźlicą. W pracy Gommans E.P.A.T. i wsp. z 2015r., opisującej pacjentów z mykobakteriozą z lat 2001-2011, leczonych w Uniwersyteckim Centrum Medycznym w Maastricht w Holandii, jako najczęstsze objawy podano kaszel (66%), duszność (46%) i krwiotłucie (27%). Ból w klatce piersiowej zgłaszano w 19% wszystkich przypadków, 16% pacjentów uskarżało się na zmęczenie lub złe samopoczucie, również 16% miało nawracające się stany gorączkowe lub pot nocne [299]. W brytyjskiej pracy wspomianej powyżej jako główne objawy u opisanych chorych wskazano utratę masy ciała, gorączkę, nocne poty oraz kaszel produktywny i krwiotłucie. Autorzy analizując objawy pacjentów z izolacją oraz zakażeniem prątkami MOTT wykazali statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami z izolacją i zakażeniem prątków MOTT [275]. W niniejszej analizie kaszel i gorączka częściej były zgłaszane przez pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT w porównaniu do chorych z izolacją MOTT (78% vs 52,6%; 12,5% vs 3,6%) podobnie jak w cytowanej pracy brytyjskich autorów. Także gorączka, utrata masy ciała oraz bóle w klatce piersiowej nieco częściej występowały u chorych z zakażeniem MOTT leczonych w PCChZiG. W pracy Schiff H.F. i wsp. utrata masy ciała częściej występowała u pacjentów z izolacją prątków MOTT (37,6% vs 15,9% vs) [275]. Natomiast autorzy koreańscy opisujący 299 pacjentów z Samsung Medical Center z Seulu w Korei Południowej (2003r.) nie potwierdzili różnic w częstości występowania objawów, takich jak kaszel produktywny, krwiotłucie, gorączka lub utrata masy ciała w grupach pacjentów z zakażeniem prątkami gruźlicy i prątkami niegruźliczymi [300]. Chorzy w badanych grupach nie prezentowali istotnych objawów ze strony przewodu pokarmowego poza zmniejszeniem apetytu, ale bez istotnych różnic pomiędzy grupami. U wielu pacjentów z zakażeniem prątkami z gatunku *M. avium* rozwija się ból brzucha lub biegunka. Fizyczne objawy u pacjentów z zakażeniem prątkami z gatunku *M. avium* są niespecyficzne i mogą obejmować również tkliwość brzucha lub powiększenie wątroby i śledziony, chociaż wyczuwalna limfadenopatia nie jest

powszechna [61]. W przypadku pacjentów z rozpoznaniem AIDS należy oceniać ryzyko rozwoju mykobakteriozy przy niespecyficznych objawach i wykonywać diagnostykę mikrobiologiczną obejmującą zarówno badanie materiałów z dróg oddechowych oraz posiew krwi [126].

Na występowanie poszczególnych objawów w grupach pacjentów z gruźlicą i zakażonych lub z izolacją prątków niegruźliczych może mieć wpływ wiele różnych czynników, takich jak choroby współwystępujące czy czynniki ryzyka (alkoholizm, bezdomność). Występowanie poszczególnych objawów prezentowanych w różnych grupach pacjentów jest zmienne i trudno doszukać się pewnych zasadniczych tendencji pomocnych w różnicowaniu pomiędzy gruźlicą, a mykobakteriozą. Jest to kolejny argument, aby definiować czynniki predykcyjne i poszukiwać zaawansowanych modeli analitycznych do rozróżniania pacjentów na wstępnym etapie diagnozowania, jeszcze przed uzyskaniem wyników badań mikrobiologicznych w kierunku prątków, by właściwie dobierać terapię empiryczną lub zlecać dodatkowe badania mikrobiologiczne takie jak posiewy BAL lub posiew krwi.

CZYNNIKI RYZYKA

Aby lepiej zrozumieć wzorce populacji i trendy dla zakażeń prątkami niegruźliczymi, należy wziąć pod uwagę zarówno czynniki ryzyka gospodarza, jak i warunki środowiskowe. Czynniki ryzyka rozwoju mykobakteriozy i gruźlicy są zbliżone. W niniejszej analizie uwzględniono czynniki ryzyka, na temat których informacje zbierano podczas wywiadu lekarskiego w pierwszym dniu hospitalizacji a także uwzględniono współwystępowanie chorób sprzyjających rozwojowi mykobakteriozy. Pacjenci wszystkich grup i obu płci charakteryzowali się dużą różnorodnością czynników ryzyka, jak i różną częstością ich występowania. Ponad połowa chorych miała odnotowane 2 lub więcej czynników ryzyka. Wśród wszystkich analizowanych pacjentów do najczęstszych czynników ryzyka należał nikotynizm 93/138 (67,4%), następnie zapylenie w miejscu pracy 59/138 (42,8%) i alkoholizm 44/138 (32%). Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy pacjentami z zakażeniem prątkami MOTT, a pacjentami z izolacją tych prątków, polegającą na niskim odsetku obserwacji czynników ryzyka wśród pacjentów z izolacją prątków MOTT (tylko 1/3 miała odnotowany jakikolwiek czynnik). Istotność czynników ryzyka wśród pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT i zakażonych prątkiem gruźlicy była podobna tzn. dominował nikotynizm oraz zapylenie w miejscu pracy. Grupy te różniły się czynnikiem występującym w 3 kolejności, dla pacjentów z mykobakteriozą było to zakażenie wirusem HIV, a dla pacjentów z gruźlicą alkoholizm. Potwierdza to charakterystykę hospitalizowanych pacjentów w oddziale gruźlicy i chorób płuc w PCChZiG, gdzie dużą grupę stanowią pacjenci uzależnieni od alkoholu, bezdomni i wykonujący doraźne prace fizyczne.

W omawianej już publikacji Kendall B. i wsp. odnotowano nikotynizm jako czynnik ryzyka u 42% pacjentów z mykobakteriozą, a u 33% z gruźlicą. Dwa razy więcej było pacjentów z cukrzycą wśród chorych z gruźlicą (13% i 6%) niż wśród pacjentów z mykobakteriozą, za to zakażenia wirusem HIV odnotowano wyłącznie wśród pacjentów z mykobakteriozą. U 30% pacjentów z Oregonu zakażonych prątkami niegruźliczymi rozpoznawano POChP [301]. W publikacji Szturmowicz M. i wsp. jako czynniki ryzyka rozpoznania wskazano płeć żeńską, izolację *M. kansasii*, a także przebytą gruźlicę. W cytowanej pracy nie były omawiane czynniki takie, jak alkoholizm czy zakażenia wirusem HIV, za to analizowano występowanie mykobakteriozy u pacjentów z mukowiscydozą, POChP czy reumatologicznym zapaleniem stawów i koniecznością stosowania sterydoterapii. Zarówno grupa pacjentów z zakażeniem, jak i izolacją prątków MOTT nie różniła się pod względem odsetka pacjentów, którzy palili papierosy [302]. W grupie analizowanej w niniejszej pracy 46,3% pacjentów z zakażeniem MOTT i 26,3% z izolacją prątków MOTT paliło papierosy.

WHO w swoim corocznym raporcie za główne i najistotniejsze czynniki rozwoju gruźlicy podaje palenie tytoniu, alkoholizm, cukrzycę oraz zakażenie wirusem HIV [303].

Analizując czynniki ryzyka typowe dla procesów swoistych wśród pacjentów z izolacją i / lub zakażeniem prątkami niegruźliczymi MOTT, nikotynizm i praca w zapyleniu w niniejszym badaniu występowały najczęściej.

ANALIZA WYNIKÓW PODSTAWOWYCH BADAŃ LABORATORYJNYCH

Gruźlica i mykobakterioza są chorobami skąpoobjawowymi oraz długotrwałymi. W zakażeniu prątkami gruźliczymi czy niegruźliczymi czas rozwoju choroby, nieswoistość objawów, brak jednoznacznie charakterystycznych nieprawidłowości w podstawowych badaniach laboratoryjnych nie pozwalają na ustalenie ostatecznego rozpoznania. Ocena wykładników stanu zapalnego, zmiany w morfologii krwi obwodowej, jonogram, gazometria, parametry wydolności nerek i wątroby pozwalają na ocenę nasilenia zaburzeń homeostazy oraz możliwości prowadzenia bezpiecznego leczenia, w odniesieniu do wydolności wątroby, nerek i potencjalnej szczególnie hepato-, nefro- i mielotoksyczności.

W przypadku podejrzenia gruźlicy oczekuje się podwyższonych wartości OB, stężenia CRP, niewielkiej niedokrwistości, niewielkiego podwyższenia leukocytozy czy zmniejszonego stężenia sodu [125]. Zakażenie prątkami niegruźliczymi może przebiegać bez wymienionych nieprawidłowości bądź mogą mieć one charakter zmian mało istotnych z punktu widzenia klinicysty [304].

W badaniach, przeprowadzonych w grupie 42 pacjentów z gruźlicą z województwa świętokrzyskiego, Cichońskiej M. i wsp. opublikowanych w 2013r., nieprawidłowe stężenia sodu stwierdzono u 16,67% badanych, wzrost stężenia CRP u 85,71% badanych, leukocytozę odnotowano u 23,81% badanych, wzrost wartości OB u 47,62% badanych. Obniżenie stężenia hemoglobiny stwierdzono u 21,43% [305]. U pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV, na etapie jawnego niedoboru odporności, objawy kliniczne rozsianej mykobakteriozy są istotnie nasilone, a nieprawidłowości laboratoryjne mogą obejmować ciężką niedokrwistość, z hematokrytem mniejszym niż 25%, podwyższoną aktywność fosfatazy alkalicznej i dehydrogenazy mleczanowej [2]. Objawy kliniczne, w tym zmiany w podstawowych badaniach diagnostyki laboratoryjnej, związane z zakażeniem *M. avium* zwykle występują w ciągu 1–2 miesięcy przed wystąpieniem bakteriemii w organizmie [306]. U chorych zakażonych HIV, z rozpoznaniem AIDS obserwowanych z podejrzeniem nieokreślonego zakażenia uogólnionego, zakażenia płuc oraz zakażenia centralnego układu nerwowego należy wykonywać badania mikrobiologiczne w kierunku prątków, a w terapii empirycznej uwzględniać leki o działaniu przeciwpłatkowym o spektrum obejmującym *M. avium* i inne prątki niegruźlicze [307–309]. W dostępnej literaturze trudno doszukać się satysfakcjonujących liczebnie danych o nieprawidłowościach laboratoryjnych i stopniu ich nasilenia pochodzących z badań populacyjnych, a nie opisów przypadków chorych z mykobakteriozą.

W analizowanej grupie pacjentów PCChZiG zakres wartości CRP i OB był bardzo szeroki, odnotowano podwyższone wartości tych parametrów u 116/138 (84,1%) wszystkich badanych chorych. W grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT oraz zakażeniem tymi prątkami podwyższone stężenie CRP i wartość OB wystąpiły w mniejszym odsetku niż u pacjentów z gruźlicą, odpowiednio u 13/19 (68,4%) i 30/41 (73,2%) do 73/78(93,6%) pacjentów. W niniejszej analizie więcej pacjentów z gruźlicą miało podwyższone wykładniki stanu zapalnego w porównaniu do grupy opisanej przez Cichońską. Oba badania przeprowadzono na grupach o niedużej liczebności. Na różnicę w uzyskanych wynikach może mieć wpływ, iż w grupie pacjentów z PCChZiG znaleźli się chorzy nie tylko z prątkującą gruźlicą, ale również z nawrotem zakażenia, w trakcie diagnostyki czy po niepowodzeniu terapeutycznym.

Cai R.T. i wsp. w pracy z 2017r. opisującej pacjentów zakażonych wirusem HIV z zakażeniem prątkami gruźlicy i niegruźliczymi wykazali, że stężenie CRP (59,60 (23,45–96,35) mg/L) było istotnie wyższe w grupie pacjentów zakażonych wirusem HIV z gruźlicą w porównaniu z grupą zakażonych HIV i równoczesnym zakażeniem prątkami MOTT (19,60 (8,10–41,90) mg/L)

[310]. W niniejszej pracy ze względu na niewielką liczbę pacjentów z wirusem HIV nie wykonywano porównań pomiędzy pacjentami HIV + z zakażeniami prątkami gruźlicy i niegruźliczymi.

W całej grupie analizowanych pacjentów u 50/138 (36,3%) chorych odnotowano obniżone stężenie hemoglobiny. Dotyczyło to 41/78 (52,6%) pacjentów z gruźlicą, tylko 1/19 (5,3%) chorego w grupie z izolacją prątków MOTT i 8/41 (19,5%) pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT. W zakresie tego parametru grupy różniły się istotnie statystycznie.

Przy podejrzeniu gruźlicy zwykle nie oczekuje się nieprawidłowości w ocenie liczby leukocytów w krwi obwodowej. Ten parametr raczej służy do różnicowania gruźlicy z zapaleniem płuc o nieswoistej etiologii. Czasami w przebiegu gruźlicy może dojść do pancytopenii w wyniku wystąpienia zmian gruźliczych w szpiku kostnym z wtórną aplazją lub włóknieniem. W ciężkich przypadkach rozsianej gruźlicy można obserwować hiperleukocytozę [125]. U 43/138 (31,2%) wszystkich badanych pacjentów stwierdzono podwyższoną liczbę krwinek białych, obserwacja ta dotyczyła najczęściej chorych z gruźlicą 32/78 (41%), zaskakująco najrzadziej chorych z zakażeniem prątkami MOTT 6/41 (14,6%), różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie. W przebiegu ciężkiej gruźlicy płuc zwykle występuje trombocytoza. Trombocytoza może wystąpić również w przebiegu zapalenia płuc o etiologii nieswoistej, jest wówczas zwykle bardziej nasilona i koresponduje z natężeniem reakcji zapalnej. Prawie połowa 64/138 (46,4%) wszystkich analizowanych pacjentów miała nieprawidłowe wyniki oznaczenia liczby płytek w morfologii krwi obwodowej, a w porównaniu grup potwierdzono istotne różnice. Trombocytozę najczęściej stwierdzano u chorych z gruźlicą 45/138 (57,7%), a najrzadziej u chorych z zakażeniem prątkami niegruźliczymi 6/41 (14,6%).

Podsumowując w podstawowych badaniach laboratoryjnych widać różnicę w parametrach morfologii krwi obwodowej i stanu zapalnego pomiędzy grupami pacjentów z zakażeniem prątkami gruźlicy i prątkami niegruźliczymi. Jednak parametry laboratoryjne nie są głównym kryterium różnicowania pacjentów na tym wstępnym etapie diagnozowania pacjenta, a jedynie elementem analizy klinicznej z oceną homeostazy ustrojowej niezbędnym dla podjęcia decyzji terapeutycznych. Istotność różnicująca poszczególnych parametrów laboratoryjnych nie jest wysoka, gdyż nieprawidłowości w poszczególnych oznaczanych parametrach dotyczą około połowy pacjentów poszczególnych grup.

Każdy pacjent podczas przyjęcia do szpitala miał wykonane badanie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginowej w celu oceny funkcjonowania wątroby, co wiąże się z przewidywaniem potencjalnej hepatotoksyczności leków przeciwbakteryjnych.

Oznaczenia stężeń mocznika i kreatyniny w surowicy nie wykonano u wszystkich pacjentów (kreatynina 5/138, mocznik 69/138) mimo tego, że przyjmowani byli z podejrzeniem zakażenia prątkami, część z nich nadużywała alkoholu, co może indukować chorobę nerek, ponadto niektóre z leków przeciwprątkowych mają potencjał nefrotoksyczny [311]. Każdy pacjent podczas przyjęcia do szpitala miał oznaczone stężenie elektrolitów (sodu i potasu) w celu oceny stanu równowagi wodno-elektrolitowej organizmu. U 66/138(47,8%) chorych wykonywano gazometrię, według zaleceń lekarskich, w celu rozpoznania oraz prześledzenia zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej i wymiany gazowej.

U większości analizowanych pacjentów 112/138 (81,1%) i wszystkich z izolacją prątków MOTT aktywności aminotransferaz (ALT, AST) były prawidłowe. Nie było różnic wartości median dla tych parametrów między grupami. W grupie pacjentów z gruźlicą tylko 21/78 (27%) miało wyniki nieprawidłowe, wśród pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT wzrost aktywności odnotowano u 5/41 (12%) chorych. W trakcie hospitalizacji u 28/138 (20%) pacjentów doszło do podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, prawie wszyscy pacjenci otrzymywali leki przeciwprątkowe I rzutu w różnych schematach. Wśród pacjentów z gruźlicą wystąpiło to częściej niż u innych pacjentów.

Uszkodzenie wątroby wywołane przez leki przeciwgruźlicze jest nierzadko ważnym problemem klinicznym w opiece nad chorymi otrzymującymi leki przeciwprątkowe. Spektrum kliniczne patologii wątroby obejmuje bezobjawowe podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych do objawowego, toksycznego, ostrego zapalenia wątroby, a nawet ostrej niewydolności wątroby [312]. W trakcie diagnozowania przyczyn podwyższenia aktywności aminotransferaz wątrobowych między innymi konieczne jest wykluczenie zakażenia wirusami zapalenia wątroby. Badanie aktywności aminotransferaz wątrobowych przed i w trakcie hospitalizacji oraz w czasie stosowania leków przeciwgruźliczych jest istotnym elementem zapobiegania różnym formom niewydolności wątroby [313].

Analiza median stężeń mocznika i kreatyniny u badanych pacjentów podczas przyjęcia do szpitala nie wykazała statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy grupami, a podwyższone wartości stężeń kreatyniny wystąpiły tylko u 2 pacjentów. Stężenie mocznika oznaczono zaledwie u połowy analizowanych pacjentów, a u 58% z nich było ono podwyższone. Wśród pacjentów z gruźlicą, u których badano stężenie mocznika w surowicy u połowy chorych było ono podwyższone. W grupie pacjentów z izolacją i zakażeniem prątkami MOTT taka obserwacja dotyczyła odpowiednio 75% i 64% chorych. Wartość współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR)

została zbadana u 72/138 (52%) pacjentów z czego u 26 wykazano uzależnienie od alkoholu. Wszystkie oznaczenia współczynnika GFR były w zakresach norm.

Badanie wydolności nerek jest koniecznym elementem obserwacji klinicznej pacjentów w celu oceny ryzyka przy stosowaniu leków nefrotoksycznych. W przypadku upośledzenia funkcji nerek, należy zmniejszyć dawkę leków oraz monitorować czynność nerek w trakcie terapii [311]. Konieczność obniżenia dawki leku może mieć wpływ na skuteczność działania stosowanego leku i jego zdolność prątkobójczą. Przewlekła niewydolność nerek, w szerszej perspektywie, jako stan chorobowy związany z zaburzeniem mechanizmów odpornościowych, może być czynnikiem ryzyka rozwoju gruźlicy oraz zakażeń prątkami niegruźliczymi. Zakażenia prątkami MOTT mogą występować u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej, natomiast rzadko występują u chorych z rozpoznaniem ostrej niewydolności nerek. Chronologiczna sekwencja rozwoju objawów niewydolności nerek i powrotu do zdrowia w kontekście zakażenia prątkami MOTT pozwala na sformułowanie tezy, że uszkodzenie nerek może być przynajmniej częściowo spowodowane bezpośrednio infekcją i/lub uszkodzeniem nerek w przebiegu reakcji zapalnej zależnej od funkcji układu odpornościowego [314]. Choć jest to rzadka sytuacja to jednak nie można jej pomijać zarówno przy diagnozowaniu zakażeń prątkami MOTT oraz przy poszukiwaniu przyczyn niewydolności nerek u pacjentów, u których występują inne czynniki ryzyka zakażeń prątkami w tym niegruźliczymi. Powszechnym, czułym parametrem oceny funkcji nerek jest wartość współczynnika GFR szacowana na podstawie oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi, pozostającego w ścisłej relacji między innymi z dietą czy masą mięśniową. U chorych nadużywających alkohol wykazano, że stężenie kreatyniny w surowicy jest relatywnie niższe w porównaniu z grupą kontrolną [315]. W przypadku osób przewlekłe nadużywających alkohol dochodzi do wyniszczenia organizmu, uszkodzenia mięśni szkieletowych, obniżenia całkowitej masy mięśniowej, a nasilenie tych procesów narasta wraz z czasem trwania choroby alkoholowej. W związku z powyższym ocena czynności nerek u osób przewlekłe nadużywających alkoholu w oparciu o podstawowe parametry funkcji wydalniczej nerek, a więc stężeń kreatyniny i mocznika jest w znacznym stopniu utrudniona. Dodatni wywiad w kierunku zespołu zależności alkoholowej w przypadku osób z przewlekłą chorobą nerek jest ponadto niezwykle istotnym czynnikiem wpływającym na sposób monitorowania funkcji wydalniczej nerek [315]. Należy podkreślić, że kompletna ocena parametrów czynności nerek jest konieczna w każdym przypadku podejrzenia i rozpoznania zakażenia prątkami gruźlicy, jak i niegruźliczymi.

Stężenia sodu i potasu są zwykle u chorych na gruźlicę prawidłowe. U części z nich może występować obniżenie stężenia sodu. Jest to związane z bardzo rzadkimi powikłaniami gruźlicy (gruźlica nadnerczy) lub jest zależne od nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego. Hiponatremia w przebiegu gruźlicy występuje według różnych doniesień w 10-43% przypadków gruźlicy [125]. Wartości mediany stężenia potasu i sodu u wszystkich pacjentów mieściły się w granicach norm. U 43/138 (31,2%) pacjentów odnotowano hiponatremię, a u 10/138 (7,2%) hiperkaliemię. Wśród pacjentów z gruźlicą najczęstszym zaburzeniem była hiponatremia 37/78 (47,4%). Wśród pacjentów z izolacją i zakażeniami prątkami MOTT większość pacjentów miała prawidłowe oznaczenia jonogramów. W odróżnieniu od chorych z gruźlicą pacjenci z podejrzeniem zakażenia MOTT istotnie częściej nie prezentowali zaburzonych stężeń sodu i potasu.

U pacjentów w zaawansowanym stadium choroby w przebiegu zakażenia prątkami lub w przypadku podejrzenia uszkodzenia płuc i konieczności tlenoterapii wykonuje się gazometrię [311]. W analizowanym materiale tylko u co drugiego spośród przyjmowanych do szpitala analizowanych chorych wykonano oznaczenie gazometrii, prawdopodobnie wobec braku objawów niewydolności oddechowej. Wśród pacjentów, u których wykonano badanie gazometrii przeważali pacjenci z zakażeniem prątkami MOTT 29/41 (70%). Przy porównaniu grup gazometria wykonywana była najczęściej u chorych z zakażeniem MOTT. Generalnie wykonanie tego badania pozwoliło zdiagnozować u 7/28 (25%) pacjentów z gruźlicą i 7/30 (24%) pacjentów z zakażeniem MOTT kwasicę metaboliczną. Drugim odstępstwem od normy w badaniu gazometrii były zaburzenia mieszane, u 12/66 (18,2%) zbadanych pacjentów w większości z gruźlicą. Wśród pacjentów z izolacją prątków MOTT u 8/9 zbadanych osób nie stwierdzono istotnych odchylen w tym badaniu. Rozwój kwasicy metabolicznej wiąże się z nadmiernym endogennym wytwarzaniem kwasów nietlotnych lub nadmierną podażą kwasów np.: podczas zatrucia etanolem lub metanolem [243]. Jednak tylko 3 pacjentów z gruźlicą u których stwierdzono kwasicę metaboliczną potwierdzało w wywiadzie alkoholizm. Ponadto do PCChZiG nie są przyjmowani pacjenci z zatruciem etanolem na oddział leczenia gruźlicy. W przebiegu gruźlicy u pacjentów zagrożonych niewydolnością oddechową spodziewana jest raczej niewydolność hipoksemiczna o innym mechanizmie powstawania [243], niż wykryta najczęściej u pacjentów kwasica metaboliczna czy zaburzenia mieszane.

Większość wytycznych podaje, że wszyscy chorzy z podejrzeniem i rozpoznaniem gruźlicy oraz mykobakteriozy powinni być poddawani badaniu w kierunku zakażenia wirusem HIV [309]. W analizowanych historiach chorób pacjentów zaledwie w 13 przypadkach odnotowano

informację o przeprowadzeniu badania w kierunku zakażenia HIV. W badanym materiale znalazło się 9 osób zakażonych wirusem HIV. Głównie te badania wykonano u chorych z zakażeniem prątkami MOTT. Brak informacji o wykonanym badaniu w kierunku obecności wirusa HIV sugerujący jego niewykonanie może wskazywać na istotną niekompletność przeprowadzonej diagnostyki. Wśród analizowanych pacjentów tylko u około 10-15% wykonano badania w kierunku zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B i C (HBs-Ag u 23, w tym 1 dodatni, a anty HCV u 15, w tym 2 dodatnie). Sam wywiad niewskazujący na możliwe zakażenie wirusem HIV czy wirusami zapalenia wątroby nie jest argumentem dla pomijania tego etapu diagnostyki. Częstość występowania gruźlicy i mykobakteriozy u pacjentów zarażonych wirusem HIV lub w koinfekcji HCV czy HBV jest wyższa niż w populacji ogólnej [303]. Świadomość zakażenia wirusami HIV, HCV i HBV u chorego obserwowanego z podejrzeniem infekcji o niejasnej etiologii sugeruje większe prawdopodobieństwo zakażenia prątkami niegruźliczymi i determinuje konieczność poszerzenia diagnostyki mikrobiologicznej z potrzebą wykonywania posiewów krwi w kierunku prątków czy stosowania metod mikrobiologicznych o wyższej czułości (np.: MIGIT) [126].

DIAGNOSTYKA OBRAZOWA PŁUC

RADIOGRAM PRZEGLĄDOWY KLATKI PIERSIOWEJ I BRONCHOFIBEROSKOPIA

W niniejszej pracy nie poddano analizie wyników badań tomografii komputerowej z powodu niskiego stopnia jej wykorzystania w diagnostyce pacjentów, w szczególności chorych z rozpoznaniem gruźlicy. Najprawdopodobniej w tej grupie typowe zmiany w badaniu RTG nie wymagały weryfikacji w dodatkowych badaniach obrazowych. Dlatego cała ocena zmian w płucach została przygotowana na podstawie badań RTG klatki piersiowej podczas lub bezpośrednio przed przyjęciem do szpitala do leczenia lub dalszej diagnostyki zmian swoistych w płucach.

Zarówno w całej analizowanej grupie pacjentów PCChZiG, jak i w 3 porównywanych grupach zmiany w radiogramie przeglądowym klatki piersiowej zlokalizowane były najczęściej w obrębie całego płuca. Dominującymi zmianami w płucach były zagęszczenia, guzki oraz zmiany włókniste. Grupy nie różniły się istotnie częstością występowania guzków, choć częściej opisywano je u chorych z gruźlicą. Z kolei zagęszczenia najrzadziej obserwowano w grupie chorych z zakażeniem prątkami. Wyсіk płynu do opłucnej wystąpił wyłącznie w grupie z gruźlicą,

u 2 mężczyzn. Większość pacjentów 121/138 (87,6%) nie miała zmienionych węzłów chłonnych w śródpiersiu w badaniu RTG, grupy nie różniły się częstością występowania limfadenopatii.

W publikacji Bakuła Z. i wsp. z 2018r. oceniającej retrospektywne dane pacjentów leczonych od stycznia 2000r. do grudnia 2015r. w Klinice Chorób Wewnętrznych, Chorób Płuc i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, u których wyizolowano *M. kansasii*, zmiany swoiste w obrazach radiograficznych zlokalizowane były obustronnie w płatach górnych i szczytach. Najczęstszym objawem były pojedyncze lub wielokrotne zmiany naciekowe (zmętnienie miąższu), występujące u 65,1% pacjentów. Jamy, rozstrzenie oskrzeli, guzki i zmiany śródmiąższowe obserwowano u około jednej trzeciej pacjentów [316].

Wiele opisów zakażeń powodowanych przez *M. kansasii* wskazuje większą częstość występowania zmian w płucach w górnych płatach, a opisano to u 80% do 97% pacjentów [317–319]. W opracowaniu autorów z WUM odnotowano obustronną lokalizację zakażenia z większą częstością niż w innych badaniach (72,1%). Co więcej, nowsze badania nie potwierdzają wcześniej podawanej przewagi zmian płucnych powodowanych przez *M. kansasii* po prawej stronie [317]. Nowsze badania wykazują wysoki odsetek nacieków (65,1%) i jam w płucach (39,5%). Zmiany guzkowe w zakażeniach powodowanych przez *M. kansasii* opisano u 45,8–79% pacjentów [87,320,321]. U zakażonych *M. abscessus* bez współistniejących problemów zdrowotnych choroba postępuje bardzo powoli, a niektórzy pacjenci wykazują niewielkie zmiany radiograficzne na przestrzeni lat [322].

W niniejszym opracowaniu ze względu na niedużą liczbę pacjentów w tym pacjentów, u których wyizolowano *M. kansasii* nie umieszczono takiego podsumowania dla poszczególnych gatunków wyników zmian radiologicznych, gdyż nie były one istotne statystycznie.

W badaniu Kim Ch. i wsp. z 2017r. porównującym wyniki tomografii komputerowej klatki piersiowej u pacjentów z gruźlicą i mykobakteriozą płuc autorzy stwierdzili, że ściany jam w mykobakteriozie były znacznie cieńsze i bardziej równe niż w gruźlicy. Kiedy jamy w płucach są związane z sąsiednim pogrubieniem opłucnej, lub słabo wysyconymi guzkami satelitarnymi w zarodku lub stwierdza się mniej guzków o średnicy ≥ 10 mm, to takie wyniki tomografii komputerowej mogą bardziej sugerować mykobakteriozę niż gruźlicę [323]. W zaleceniach ATS/ IDSA jak i BTS (ang. British Thoracic Society) nie ma wyraźnych wskazań interpretacyjnych w odczycie radiogramu klatki piersiowej. W zaleceniach BTS można znaleźć jedynie

wskazania do wykonania tomografii komputerowej na początku terapii i w trakcie leczenia mykobakteriozy w celu oceny zmian w trakcie leczenia. Zalecenia te są w niskiej randze D [62,129,144].

Podsumowując, obraz radiologiczny zakażeń płucnych wywołanych przez prątki gruźlicy i niegruźlicze jest złożony, często niejednoznaczny, a zróżnicowanie zwykle niemożliwe, także ze względu na stadium choroby oraz współistnienie innych chorób płuc, których objawy mogą nakładać się na obraz radiologiczny. Dlatego rozpoznanie zależy silniej od informacji klinicznych i zawsze wymaga potwierdzenia mikrobiologicznego.

BRONCHOFIBEROSKOPIA I CYTOLOGIA WYDZIELINY OSKRZELOWEJ

W celu oceny makroskopowej oskrzeli wykonuje się u pacjentów badanie bronchofiberoskopii umożliwiające równoczesne pobranie wydzieliny oskrzelowej lub pobranie popłuczyn oskrzelowych w celu wykonania badania mikrobiologicznego i cytologicznego, pozwalającego na ocenę w wydzielinie morfologii komórek o możliwej metaplastycznej przemianie. O potrzebie poszerzonej diagnostyki decyduje lekarz. Bronchofiberoskopii nie wykonywano u pacjentów, którzy mieli już udokumentowaną etiologię swoistą oraz u tych pacjentów, u których nie występowało krwiopłucie, ani nie podejrzewano krwawienia ze śluzówek nabłonka drzewa oskrzelowego. Wśród analizowanych pacjentów 66/138 (47,8%) miało wykonane badanie bronchofiberoskopowe. Najmniej tych badań wykonano wśród pacjentów z gruźlicą 18/78 (23,1%), za to u 15/19 (78,9%) pacjentów z izolacją prątków MOTT i 33/41 (80,5%) pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT. Badanie bronchofiberoskopowe jest badaniem inwazyjnym. Niski odsetek jego wykonywania wśród pacjentów z gruźlicą jest związany z brakiem wątpliwości diagnostycznej w ocenie etiologii swoistej na podstawie badań płwociny. Najczęściej w ocenie makroskopowej podczas badania opisywano zmiany patologiczne śluzówki oskrzeli i ropną wydzielinę. Potwierdzenie krwawienia w trakcie badania stwierdzono u pojedynczych pacjentów z gruźlicą i zakażeniem prątkiem MOTT. W badaniu cytologicznym wydzieliny oskrzelowej tylko u 1 pacjenta stwierdzono komórki metaplastyczne i był to chory z zakażeniem MOTT. U pozostałych chorych, u których wykonano to badanie stwierdzano komórki nacieku zapalnego: granulocyty i makrofagi. Pobranie wydzieliny z drzewa oskrzelowego jest istotnym elementem mikrobiologicznej diagnostyki mykobakteriozy. Wyhodowanie prątków niegruźliczych z wydzieliny z drzewa oskrzelowego jest najważniejszym elementem diagnostyki prowadzącym do spełnienia kryteriów mikrobiologicznych rozpoznania mykobakteriozy [129].

DIAGNOSTKA MIKROBIOLOGICZNA

Badanie mikrobiologiczne jest „złotym standardem” dla potwierdzenia rozpoznania zarówno gruźlicy jak i mykobakteriozy. Tylko wyhodowując prątki uzyskuje się możliwość oznaczenia lekowrażliwości, a następnie doboru adekwatnej antybiotykoterapii oraz monitorowania przebiegu procesu terapeutycznego i ewentualnego narastania oporności.

W niniejszej analizie najwyższy, istotny statystycznie odsetek badań z dodatnim wynikiem bakterioskopii odnotowano wśród pacjentów z gruźlicą 325/614 (51,1%) badań, a najniższy wśród pacjentów z izolacją prątków MOTT, tylko 17/200 (8,5%) badań. Wśród pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT w 147/743 (19,8%) badaniach wynik AFB był dodatni. Istotnym faktem jest również informacja, że u 27/138 (19,5%) pacjentów wszystkie badania bakterioskopii były ujemne pomimo późniejszego wyhodowania prątków. Wystąpiło to głównie u pacjentów z izolacją prątków MOTT 10/19 (52,6%) i u 12/41 (29,3%) pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT. Dużo mniej próbek z dodatnim badaniem bakterioskopii odnotowano u kobiet w grupie z zakażeniem prątkami MOTT w porównaniu do mężczyzn 53/397 (13%) do 94/346 (26%). Większy odsetek dodatnich bakterioskopii u mężczyzn można powiązać z trudnościami prawidłowego pobrania materiału u niektórych kobiet związane z trudnościami odkrztuszania płwociny. W takich sytuacjach należy zastosować metody stymulacji produkcji wydzieliny lub zastosować bronchofiberoskopię w celu pobrania materiału umożliwiającego identyfikację etiologii swoistą zmian w płucach [125].

W badaniu Corbett E. L. i wsp. z 1999r. analizującym próbki górników niezakażonych HIV z lat 1993 -1996 uzyskano dużo wyższy odsetek dodatnich bakterioskopii dla *M. kansasii* – 81% [324]. W badaniach Jarand J. i wsp. w publikacji z 2016r. oceniającej 170 przypadków z zakażeniem wywołanym przez *M. avium* 54% bakterioskopii było dodatnich. W badaniach Bakula Z. i wsp. z 2018r. uzyskiwano dodatni wynik bakterioskopii AFB znacznie częściej wśród pacjentów z zakażeniem powodowanym przez *M. kansasii* niż wśród pacjentów z izolacją *M. kansasii*. W cytowanej publikacji zwrócono uwagę na to, że pozytywny wynik AFB u pacjenta z podejrzeniem mykobakteriozy może wzmocnić wskazanie aktywnej choroby wywoływanej przez *M. kansasii* [298]. W niniejszej analizie nie zaobserwowano różnic w odsetkach dodatnich bakterioskopii dla poszczególnych gatunków dlatego nie włączono tych danych do analizy. Na niższy odsetek dodatnich bakterioskopii może mieć wpływ wiele czynników, metodyka pobierania materiału i przebieg wszystkich etapów badania laboratoryjnego. Obniżenie

odsetka dodatnich bakterioskopii może mieć wpływ na wydłużenie czasu potrzebnego do podjęcia decyzji o włączeniu leczenia. Ma to znaczenie szczególnie u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym i niewydolnych oddechow.

Warunkiem potwierdzenia rozpoznania zakażenia prątkami gruźlicy i niegruźliczymi MOTT jest wyhodowanie prątków na podłożu stałym lub płynnym. Metody posiewów mikrobiologicznych charakteryzują się 10 - 50 krotnie większą czułością niż bakterioskopia [125], w zależności od stosowanego podłoża bakteriologicznego. W związku z właściwościami komórek prątków ich czas wzrostu jest wydłużony wobec czasu wzrostu typowych bakterii i może wynosić od kilku dni do 10 tygodni. W niniejszej analizie 692/1580 (43,8%) wykonanych posiewów na podłożu Löwensteina-Jensena było dodatnich. Odsetki posiewów dodatnich na podłożach stałych w grupach pacjentów z zakażeniem prątkami gruźlicy i niegruźliczymi MOTT były zbliżone, dużo niższy odsetek dodatnich posiewów odnotowano wśród pacjentów z izolacją prątkami MOTT. Różnice pomiędzy grupami były statystycznie istotne. Posiew na podłożach płynnych w systemie MIGIT jest metodą diagnostyczną o wyższej czułości [125,311]. Zalecana jest ona do materiałów skąpoprątkowych, u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV oraz u dzieci. W analizowanej grupie 134/262 (51,1%) posiewów MIGIT było dodatnich. Najwięcej wyników dodatnich odnotowano w grupie pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT 99/175 (56,6%), co zapewne wynika z faktu, że w tej grupie najczęściej zlecono badań BAL. W grupie pacjentów z gruźlicą odnotowano 22/52 (42,3%) dodatnich posiewów w systemie BACTEC MIGIT, ale należy zwrócić uwagę, że zlecono ich 3 razy mniej niż w grupie pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT. Diagnostyka prątków wymaga co najmniej kilkukrotnego wykonania posiewu materiału adekwatnie do toczącego się zakażenia. W przypadku zakażeń uogólnionych, pozapłucnych lub trudności izolacji materiału z miejsca podejrzanego o zakażenie warto wykonać również badanie płwociny w celu różnicowania z zakażeniem prątkami gruźlicy. W przypadku zakażeń prątkami MOTT zawsze należy wykonywać posiewy większej liczby próbek, żeby wyeliminować sytuację przypadkowości izolacji prątków, których pochodzenie może być środowiskowe [100,129]. Każdy pacjent miał wykonane przynajmniej 1 badanie płwociny w kierunku flory swoistej. Najwięcej badań w przeliczeniu na jednego pacjenta było zleconych w grupie pacjentów z gruźlicą. W grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT mediana liczby wykonanych badań płwociny wyniosła 8 a w grupie pacjentów z zakażeniem prątkiem MOTT zlecono najczęściej, mediana wyniosła 11. Wśród wszystkich analizowanych pacjentów posiewy popłuczyn oskrzelowo-płucnych wykonano u 71/138 (51,4%) pacjentów, z czego 122/194 (62,9%) posiewów było dodatnich. W grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT 13/27 48,2%

posiewy BAL było dodatnie, w grupie pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT 96/146 65,7%, w grupie pacjentów z gruźlicą tylko 13/21 61,9% było dodatnich.

Porównanie wyników posiewów wykonanych metodą posiewu klasycznego na podłożach LJ i na podłożu płynnym w systemie MIGIT, na których odnotowano wyraźnie wyższy odsetek posiewów dodatnich potwierdza, jak istotne jest stosowanie podłoży płynnych w diagnostyce zakażeń prątkami MOTT. Dodatkowo ten rodzaj badań jest wykonywany w systemach inkubacyjno–detekcyjnych z wykorzystaniem odczytu fluorescencji co skraca czas oczekiwania na wynik. Posiewy krwi oraz płynu mózgowo rdzeniowego wykonuje się u pacjentów podejrzanych o zakażenie uogólnione lub zakażenie centralnego układu nerwowego, najczęściej dotyczy to pacjentów zakażonych wirusem HIV z objawami AIDS.

W pracowni prątka gruźlicy PCChZiG w latach 2006-2016 na 73912 wykonanych badań *M. tuberculosis* wyhodowano w 7547 próbkach (10,2%), prątki MOTT wyhodowano w 263 próbkach pobranych od 84 pacjentów (3,5%). Mortazavi Z. i wsp. w pracy z 2019r. podsumowali wyniki badań 7825 próbek uzyskanych od chorych z podejrzeniem gruźlicy w latach 2015-2017. W metodach hodowlanych uzyskano w cytowanym badaniu 478 (6,1%) próbek ze szczepami kwasoopornymi, z czego u 425 (88,9%) pacjentów zidentyfikowano *M. tuberculosis*, a u 53 (11,1%) pacjentów prątki MOTT [321]. W badaniach Shao i wsp. z wschodnich regionów Chin spośród 1779 przypadków z detekcją pozytywnych prątków kwasoopornych izolowanych z płwociny pacjentów, u 60 (3,37%) zidentyfikowano prątki MOTT [325]. W badaniach Mer-taniasih N. i wsp. z Korei południowej z 2019r. w 2012 próbkach płwociny z potwierdzono obecność 411 izolatów prątków (18,58%) zidentyfikowanych jako *M. tuberculosis*, a 117 (5,29%) jako prątki MOTT [326]. Porównując odsetek izolacji prątków gruźlicy i niegruźliczych u różnych autorów i w laboratorium PCChZiG dostrzega się duże skrajne różnice związane ze specyfiką analizowanych szpitali, regionów i lokalnej zapadalności na gruźlicę i mykobakteriozę.

CHARAKTERYSTYKA MIKROBIOLOGICZNA WYIZOLOWANYCH PRĄTKÓW NIEGRUŻLICZYCH

Do rodzaju *Mycobacterium* należy niemal 200 gatunków prątków z czego większość jest niepatogenna poza kompleksem *Mycobacterium tuberculosis* i *M. leprae*. Jednak w przypadku prątków niegruźliczych izolacja prątków z materiału pobranego od chorego rozpoczyna proces weryfikacji danych zarówno klinicznych, jak i laboratoryjnych. Oznaczenie lekowrażliwości

następuje po spełnieniu tzw. kryteriów klinicznych i mikrobiologicznych rozpoznania mykobakteriozy. O częstości izolacji poszczególnych gatunków może decydować wiele czynników, takich, jak region zamieszkania, wykonywane zawody, choroby towarzyszące oraz inne przyczyny środowiskowe. Co roku izoluje się od ludzi nowe gatunki prątków niegruźliczych, które uznaje się za patogenne lub możliwie patogenne [2,327].

W badaniach Kwiatkowskiej S. i wsp. z 2018r. analizujących izolację prątków niegruźliczych z lat 2013-2017 wśród pacjentów Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie oraz Wielkopolskiego Centrum Pulmonologicznego w Poznaniu dominowały izolacje szczepów *M. kansasii* i *M. avium* na zbliżonym poziomie >20%, kolejne były izolacje *M. gordonae* oraz *M. xenopi*. Pozostałe gatunki występowały w znacznie mniejszej liczebności [3].

Wśród analizowanych pacjentów w niniejszej analizie najczęściej izolowano prątki z gatunku *M. avium* u 30 (50%) pacjentów, *M. kansasii* 15 (25%) pacjentów i *M. xenopi* 4 (6,7%) pacjentów. U 4 pacjentów zaliczonych do grupy pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT w czasie obserwacji wyizolowano 2 różne gatunki prątków lub ten sam gatunek o innym wzorze lekowrażliwości nie objęto tych pacjentów szczegółową analizą na potrzeby niniejszego opracowania, lecz pozostawiono do osobnej analizy. U 9 pacjentów wyizolowano pojedyncze gatunki: *M. gordonae*, *M. malmoense*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscesus*. W porównaniu do wyników przedstawionych w pracy Kwiatkowskiej i wsp. z 2018r. istotnie różna jest częstość izolowanych szczepów poszczególnych gatunków oraz częstotliwość izolacji gatunku *M. gordonae*. W cytowanej pracy najczęściej izolowane były *M. avium*, *M. intracellulare* od kobiet podczas gdy *M. kansasii*, *M. gordonae* and *M. xenopi* dominowały u mężczyzn. Różnice wynikać mogą z okresu prowadzonej analizy oraz regionu, z którego pochodzili pacjenci, być może też ze specyfiki jednostek, gdzie byli hospitalizowani pacjenci (oba szpitale w opracowaniu Kwiatkowskiej i wsp. mają charakterystykę typowo pulmonologiczną z uwzględnieniem leczenia pacjentów z mukowiscydozą, a PCChZiG jest Centrum zakaźnym w tym leczącym pacjentów z AIDS z oddziałem pulmonologicznym). Na podstawie danych z Unii Europejskiej dostarczonych przez NTM - Network European Trials Group z 2008r. można zaobserwować następującą kolejność w częstości detekcji szczepów: *M. avium* (47%), *M. gordonae* (11%), *M. xenopi* (8%), *M. fortuitum* (7%) i *M. kansasii* (4%) [74]. Autorzy wspomnianego opracowania wykazują również, że istnieją znaczne różnice między regionami południowymi i północnymi Europy w częstości izolacji poszczególnych gatunków. *M. avium* było izolowane najczęściej w północnej i południowej Europie (44% do 31%), *M. xenopi* było bardziej rozpowszechnione w południowej Europie niż w północnych regionach (21% do 6%). *M. kansasii* jest powszechnie

wykrywany w Polsce, ale cały czas utrzymuje się większa częstość izolacji *M. avium* w prezentowanych analizach [2,3,80], *M. kansasii* dominowało na Słowacji, zaś *M. xenopi* było szczególnie często wykrywane na Węgrzech [74]. Wysoką częstość występowania *M. kansasii* odnotowano we wschodniej Europie, Ameryce Południowej, a także w centrach metropolitalnych Londynu, Paryża i Johannesburga [324]. Ponadto badanie z Queensland wykazało, że zwiększona częstość procesów wydobywczych w analizowanych regionach pozytywnie koreluje z częstością występowania *M. kansasii* [328]. Podobnie jest w Polsce, gdzie w poprzednim wieku *M. kansasii* dominowało w rejonach górniczych, ale obecnie gatunek ten jest bardziej typowy dla obszarów miejskich [78]. W oparciu o metaanalizę Moon M.S i wsp. z 2018r., której założenia miały służyć ocenie znaczenia klinicznego izolacji z dróg oddechowych *M. kansasii*, częstość izolacji tego gatunku była zróżnicowana w różnych rejonach świata: w Holandii (71%), Wielkiej Brytanii (73%), Australii (53%), Korei Południowej (52%), Chorwacji (50%), Izraelu (50%) i Tajwanie (44%) [320]. Dla wyjaśnienia różnic wskazuje się na znaczenie heterogeniczności geograficznej izolatów *M. kansasii* lub różnic etniczno-socjogeograficznych pomiędzy badanymi populacjami.

W celu rzetelnej oceny narastania lekooporności szczepów prątków niegruźliczych wymagana jest znaczna ilość danych w postaci izolacji poszczególnych analizowanych gatunków w liczbie powyżej 100. Analizując dane pochodzące od 60 chorych można wyłącznie wskazać pewne fenotypy lekooporności poszczególnych gatunków na leki przeciwprątkowe. Niemożliwa jest analiza trendów narastania lekooporności w analizowanym okresie. W analizowanej grupie wyizolowanych prątków szczepy *M. avium* charakteryzowały się wysokim stopniem oporności na poszczególne chemioterapeutyki przeciwprątkowe. 90% szczepów *M. avium* było odporne na trzy główne leki przeciwgruźlicze izoniazyd, ryfampicynę i etambutol. Szczepy *M. kansasii* odporne były głównie na izoniazyd i streptomycynę odpowiednio w 67% i 87%. Szczepy *M. xenopi* wykazywały dużą oporność na podstawowe leki przeciwgruźlicze: streptomycynę 50%, izoniazyd, ryfampicynę i etambutol po 75%.

W publikacji z 2015r. Cowman S. i wsp. przedstawili analizę wrażliwości na leki dużej grupy 2637 szczepów prątków niegruźliczych uzyskanych z pracowni mikrobiologii w Szpitalu Royal Brompton i Harefield NHS Foundation Trust w Londynie w latach 2000-2014. W analizie tej szczepy *M. avium* było wrażliwe na większość chemioterapeutyków, z wyjątkiem streptomycyny, izoniazydu, ryfampicyny i ciprofloksacyny. *M. kansasii* wykazywało wysokie wskaźniki wrażliwości na wszystkie badane środki, z wyjątkiem izoniazydu, a oporność na ryfampicynę występowała rzadko. Szczepy *M. xenopi* wykazały wysoki stopień wrażliwości na wszystkie

badane chemioterapeutyki z wyjątkiem izoniazydu i etambutolu, na które połowa izolatów była oporna [329]. W publikacji Wang H. i wsp. z 2010r. na temat wzorów oporności niegruźliczych prątków izolowanych w Szanghaju w latach 2005 – 2008 wykazano, że pięć najczęściej identyfikowanych gatunków prątków MOTT wykazywało wysoką oporność na podstawowe leki przeciwgruźlicze, w szczególności *M. chelonae* i *M. fortuitum* wydawały się być odporne na wiele leków [330].

Wśród pozostałych rzadziej identyfikowanych gatunków na szczególną uwagę zasługuje szczep *M. malmoense*, który wykazywał tylko wrażliwość na ko-trimoksazol a był odporny na pozostałe badane leki o działaniu przeciwgruźliczym. Natomiast szczepy *M. abscessus* wykazywały oporność na większość chemioterapeutyków przeciwgruźliczych, a wrażliwość jedynie na etionamid i erytromycynę, a 1 ze szczepów wrażliwość tylko na amikacynę.

Różnorodność spotykanych fenotypów lekowrażliwości wśród niegruźliczych prątków jest duża i często powiązana z gatunkiem. W tabeli 50 przedstawione porównanie oporności szczepów na poszczególne chemioterapeutyki przeciwgruźlicze. Ważne jest podkreślenie ogólnej tendencji, że chemioterapeutyki z grupy tzw. pierwszego rzutu w terapii zakażeń swoistych mają lub mogą mieć ograniczoną skuteczność wobec prątków niegruźliczych.

Tabela 49. Fenotypy lekooporności najczęściej izolowanych szczepów prątków niegruźliczych

Chemioterapeutyki przeciwgruźlicze	Gatunki			
	M. kansasii	M. avium	M. xenopi	M. tuberculosis complex
streptomycyna	66,7%	33,3%	50,0%	1,3%
izoniazyd	86,7%	93,3%	75,0%	2,6%
ryfampicyna	13,3%	86,7%	75,0%	0,0%
etambutol	6,7%	86,7%	75,0%	0,0%
kapromycyna	6,7%	53,3%	0,0%	NB
cykloseryna	0,0%	0,0%	0,0%	NB
etionamid	0,0%	3,3%	0,0%	NB
ofloksacyna	6,7%	83,3%	0,0%	NB
amikacyna	20%	80,0%	0,0%	NB
ko-trimoksazol	6,7%	56,7%	0,0%	NB
clofasimina	6,7%	3,3%	0,0%	NB
erytromycyna	46,7%	80,0%	0,0%	NB
rifabutina	6,7%	26,7%	0,0%	NB
NB- nie badano				

Wiedza ta jest istotna podczas stosowania empirycznego leków przeciwgruźliczych u pacjenta o niepotwierdzonej etiologii swoistej. Stosowanie schematów terapeutycznych do leczenia gruźlicy u pacjenta z mykobakteriozą może być nieskuteczne, a uwzględniając możliwe skutki uboczne tej grupy leków również wysoce szkodliwe dla pacjenta. Dlatego dążenie do uzyskania

wiarygodnego i w miarę szybkiego wyniku potwierdzającego rozpoznanie gruźlicy lub mykobakteriozy jest kluczowe, zarówno dla lekarza jak i diagnostów pracowni mikrobiologii prątką, dla wdrożenia optymalnego postępowania terapeutycznego.

Wśród pacjentów, u których wyizolowano szczepy prątków gruźlicy nie wykryto szczepów wielolekoopornych. W większości izolowano szczepy wielowrażliwe. U dwóch pacjentów odnotowano szczepy odporne na izoniazyd a u 1 oporność na streptomycynę. Nie jest to analiza wszystkich szczepów *M. tuberculosis* izolowanych w tym czasie w PCChZiG, gdzie izolowane były i są obecnie pojedyncze szczepy odporne na 1 lub 2 podstawowe leki przeciwgruźlicze z większą częstotliwością niż wśród pacjentów włączonych do analizowanej grupy kontrolnej. Po okresie obejmującym niniejszą analizę w PCChZiG były izolowany również szczep *M. tuberculosis* XDR od chorego z Ukrainy. Na świecie o problemie narastania oporności wśród szczepów prątków gruźlicy mówi się coraz częściej a częstość izolacji szczepów MDR i XDR w wielu krajach jest wysoka [60,331]. Według raportu WHO z 2019r. na całym świecie w 2018 r. 484 000 osób zachorowało na gruźlicę oporną na ryfampicynę, najskuteczniejszy lek pierwszego rzutu, a 78% z nich miało gruźlicę oporną na wiele leków (MDR). Globalnie w 2018 r. wykryto i zgłoszono 187 000 przypadków gruźlicy MDR a u 156 000 pacjentów włączono i rozpoczęto leczenie w schemacie drugiego rzutu. WHO szacuje się, że wśród przypadków gruźlicy MDR w 2018r. 6,2% ma gruźlicę lekooporną typu XDR [303]. W raporcie ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control - Europejskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób) „Nadzór i monitorowanie gruźlicy w Europie, 2019 zawierającego dane z 2017r. w Polsce potwierdzono 44 przypadki szczepów MDR wymagających leczenia lekami drugiego rzutu oraz 5 przypadków szczepów XDR [332]. Na tle krajów Unii Europejskiej Polska nie ma wysokiego odsetka szczepów MDR oraz XDR, lecz ryzyko jakie niesie wzrost migracji zarobkowej z krajów zza wschodniej granicy jest duże i należy się liczyć z ryzykiem wzrostu tych wskaźników w najbliższych latach. Większość analiz oporności prątków niegruźliczych opiera się na przedstawianiu profili lekooporności danej badanej grupy szczepów z określonego ośrodka, regionu i kraju. Ze względu na dużą różnorodność i heterogeniczność szczepów trudno jest przedstawiać trendy narastania lekooporności prątków niegruźliczych. Cały proces jest utrudniany przez różnorodność gatunków, ich pewne cechy fizjologiczne i genetyczne. Niepokojące są doniesienia o prątkach niegruźliczych opornych na makrolidy co może doprowadzić do wyeliminowania tego istotnego antybiotyku w profilaktyce np.: wśród pacjentów z AIDS [309,333,334].

Kwalifikacje laboratoryjne pracowni określającej lekowrażliwość prątków niegruźliczych muszą być na najwyższym poziomie. Badania powinny być przeprowadzane wyłącznie przez doświadczonych, wykwalifikowanych diagnostów, którzy mają doświadczenie z wystarczającą liczbą szczepów MOTT, aby ustalić i utrzymać odpowiednią wydajność pracy. Diagnosty muszą być w stanie rozpoznać potencjalne problemy, takie jak zanieczyszczenie, mieszane kultury, nietypowe tempo wzrostu lub nieprawidłowe wyniki identyfikacji i późniejsze trudności z interpretacją uzyskanych wyników wrażliwości na leki przeciwpłatkowe. W Polsce takie badania wykonuje głównie Krajowe Referencyjne Laboratorium Diagnostyki Prątka Gruźlicy w Instytucie Chorób Płuc i Gruźlicy w Warszawie. Zcentralizowanie wykonywania oznaczeń lekowrażliwości umożliwia uzyskiwanie wiarygodnych wyników oraz ujednolicenie metodyki na obszarze całej Polski. Decyzje dotyczące wykonania oznaczenia lekowrażliwości dla wyizolowanego szczepu powinny uwzględniać znaczenie kliniczne izolatu w odniesieniu do patogenności gatunku oraz czynniki pacjenta, takie jak status immunologiczny pacjenta, miejsce zakażenia oraz ogólne ustalenia kliniczne (niewyjaśniona gorączka, ziarniniaki i zmiany zapalne itp.). Ponieważ prawie wszystkie gatunki NTM są wszechobecne w środowisku (gleba i woda), określenie klinicznego znaczenia wyizolowanego gatunku jest pierwszym krokiem w procesie podjęcia decyzji o zleceniu wykonania lekowrażliwości [335]. Leczenie szerokiego spektrum zakażeń spowodowanych przez prątki niegruźlicze stanowi wielkie wyzwanie na całym świecie, gdyż wykazują one oporność na wiele antybiotyków. Szczepy należące do tego samego gatunku mogą posiadać różny fenotyp oporności. Z tego powodu dobór odpowiedniej terapii antybiotykowej dla chorego, powinien być oparty na wynikach testów lekooporności in vitro, wykonanych dla danego szczepu [336].

REZULTATY LECZENIA

Ustalenie rozpoznania gruźlicy i podjęcie leczenia pacjenta na oddziale jest poniekąd zakończeniem etapu wstępnej diagnostyki pacjenta. W przypadku mykobakteriozy szczególnie u pacjentów w stanie ciężkim i z obciążeniami chorobami współistniejącymi np. z AIDS wymagającymi natychmiastowego włączenia leków przeciwigruźliczych na podstawie zmian swoistych o nieznanej, niepotwierdzonej etiologii należy liczyć się z ryzykiem niepowodzenia antybiotykoterapii i konieczności jej modyfikacji po otrzymaniu sprawozdania z badania mikrobiologicznego w kierunku prątków. Analizując podjęte decyzje o włączeniu leczenia przeciwpłatkowego I rzutu zaobserwowano, że w całej badanej grupie zastosowano je u 75/138 (54%) pacjentów, głównie u pacjentów z rozpoznaną gruźlicą 73/78 (89,7%), ale na co należy zwrócić szczególną uwagę u 2/19 (10,5%) pacjentów z izolacją prątków niegruźliczych oraz 3/41

(7,3%) pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT. Istotną też grupę chorych 31/138 (22,4%) stanowili pacjenci, u których wstrzymano swoje leczenie ze względu na oczekiwanie na identyfikację i oznaczenie lekowrażliwości wyhodowanych prątków. Wiązało się to z dłuższym oczekiwaniem (1-2 miesiące) na wynik i koniecznością doboru antybiotykoterapii celowanej na podstawie uzyskanego antybiogramu. Taka sytuacja jest możliwa, kiedy objawy nie są zagrożające życiu, a oszacowane ryzyko zakażenia innych osób prątkiem gruźlicy jest niskie lub zostało wykluczone przez izolację prątków niegruźliczych MOTT. W takiej sytuacji pacjent może oczekiwać w domu na zakończenia diagnostyki mikrobiologicznej i po powrocie do szpitala jest podejmowana decyzja o włączeniu leków przeciwgruźliczych odpowiednich do wyhodowanego i zidentyfikowanego prątka oraz zgodnie z uzyskanym antybiogramem. U 3/41 (7,3%) pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT i u 1/19(10%) pacjentów z izolacją prątków niegruźliczych odstąpiono od włączenia swoistych leków ze względu na obciążenia i toksyczność leków przeciwpłątkowych. Przyjęto bowiem, że ewentualne korzyści dla pacjenta, uzyskanie poprawy stanu klinicznego było niższe niż ryzyko powikłań po zastosowaniu leczenia. Taka sytuacja w leczeniu mykobakteriozy nie jest rzadka. Wpływ na decyzje terapeutyczne ma obciążenie innymi chorobami, jakie występują w tej grupie pacjentów, przewlekły charakter samej mykobakteriozy oraz brak zakaźności pacjenta. Odnotowany w badanym materiale niski odsetek włączeń leków przeciwpłątkowych w przypadkach z rozpoznaną mykobakteriozą wiąże się również ze specyfiką leczenia pacjentów z tą chorobą. Nie jest wymagana hospitalizacja w celu zahamowania prątkowania i zapobieżenia transmisji w środowisku. Leczenie zasadniczo odbywa się w trybie ambulatoryjnym. W szpitalu ma miejsce poszerzona diagnostyka, w tym inwazyjna – bronchofiberoskopia. Jako podsumowanie hospitalizacji w kartach historii choroby zamieszcza się ogólną informację o efekcie leczenia dla celów sprawozdawczych. Zgon pacjenta w trakcie hospitalizacji odnotowano tylko w 4 przypadkach chorych z gruźlicą. Nie odnotowano zgonów wśród pacjentów hospitalizowanych w PCChZiG z izolacją i zakażeniem prątkami nie gruźliczymi. Powikłania po stosowaniu leków przeciwpłątkowych podczas hospitalizacji w badanych grupach wystąpiły 28/138 (20,3%) pacjentów. Głównie wystąpiły objawy uszkodzenia wątroby [najwięcej 23/78 (29%) wśród pacjentów z gruźlicą] i zaburzenia neurologiczne. W danych opublikowanych przez NIZP-PZH w 2019r. za 2017r. w całej Polsce odnotowano 11 przypadków zgonów w przebiegu mykobakteriozy. W kolejnych latach (2016-2006) odnotowano pojedyncze zgony, odpowiednio: 5, 2, 2, 6, 3, 3, 2, 4, 7, 3, 4 rocznie. Liczba zgonów pacjentów w przebiegu gruźlicy jest znacznie większa i w 2017r. wyniosła 490 pacjentów, w kolejnych latach (2016-2006) odnotowano odpowiednio: 543, 537, 526, 532, 630, 640, 575, 739, 810, 744, 736 rocznie [81,337,346,347,338–345]. Śmiertelność z powodu gruźlicy w

Europie przedstawiona w raporcie ECDC za 2019 wynosi 2,6 na 100tys. mieszkańców, wskazuje się dodatkowo trend spadkowy w latach 2008-2017, szacowany na 9,3%. Śmiertelność w poszczególnych krajach jest zróżnicowana od 9,9 w Turkmenistanie do 0,2 w Izraelu [332].

5.1. ANALIZA MODELI PREDYKCYJNYCH

W celu oceny możliwości różnicowania pacjentów na podstawie danych klinicznych oraz wyników badań diagnostycznych laboratoryjnych i obrazowych wykonano wielowymiarową analizę danych. Impulsem do przygotowania modeli predykcyjnych była obserwacja, że u 12/60 (20%) pacjentów, u których wyhodowano prątki niegruźlicze podczas przyjęcia do szpitala podejrzewano gruźlicę. Dopiero przeprowadzona diagnostyka mikrobiologiczna doprowadziła do zmiany rozpoznania na mykobakteriozę lub podejrzenie mykobakteriozy. Należy również wziąć pod uwagę, że 5/60 (8,3%) pacjentów z potwierdzoną w toku diagnostyki izolacją prątków niegruźliczych miało włączone leki przeciwprątkowe I rzutu.

Przygotowany model wielowymiarowej analizy danych pacjentów w oparciu o algorytm regresji logistycznej pozwala wskazać parametry różnicujące pacjentów do grupy z izolacją prątków gruźliczych i niegruźliczych z czułością i precyzją na poziomie 80%. Szacuje również siłę różnicującą w oparciu o wartości SHAP poszczególnych parametrów. Za silne predyktory rozpoznania u pacjenta z gruźlicą zgodnie z modelem należy uważać utratę masy ciała, nikotynizm, zatrudnienie związane z zapyleniem, alkoholizm, występowanie objawów takich jak gorączka, osłabienie, nocna potliwość, kaszel oraz bóle w klatce piersiowej. Za silne predyktory wskazujące mykobakteriozę wskazano krwioplucie, rozpoznanie zapalenia płuc i innych chorób płuc, ale przede wszystkim nie występowanie cech wskazanych dla gruźlicy.

W publikacji Koh W-J. i wsp. z 2006r. analizującej dane pochodzące od pacjentów z dużego szpitala w Seulu w Korei Południowej podjęto próbę wskazania jednoznacznych cech klinicznych różnicujących mykobakteriozę i gruźlicę. Wśród pacjentów z mykobakteriozą niektóre objawy kliniczne oraz wyniki badania radiologicznego występowały częściej. Wskazano na starszy wiek, brak palenia tytoniu, wcześniejsze leczenie gruźlicy, brak wysięku opłucnowego, zajęcie środkowych i / lub dolnych stref płuc i obustronne zajęcie płuc. Analiza wielowymiarowa wykazała, że starszy wiek ($>$ lub $=$ 40 lat), niepalenie, wcześniejsze leczenie gruźlicy, brak wysięku do opłucnej i zajęcie środkowych i / lub dolnych stref płuc były istotnymi niezależnymi predyktorami mykobakteriozy [300]. Porównując uzyskane wyniki z pracy koreańskich autorów i niniejszej analizy można zaobserwować podobieństwo we wskazaniu niepalenia papierosów jako czynnika wskazującego na mykobakteriozę.

W przygotowanym modelu nie wskazano wartości różnicujących w zakresie zmian w RTG płuc poza obecnością zagęszczeń, ale ten parametr wymaga odrębnej analizy. W opisowej analizie statystycznej wskazano wysięk do opłucnej jako występujący wyłącznie u pacjentów z gruźlicą, jednak algorytm regresji logistycznej nie wskazał go jako czynnika różnicującego prawdopodobnie ze względu na niską liczbę pacjentów, u których wystąpił.

Przygotowane lokalne wyjaśnienia modelu na przykładach czterech przypadków klinicznych obrazują, jak algorytm regresji logistycznej kwalifikował do danej grupy pacjentów, które cechy wybrał i jaką one miały moc predykcyjną w danym przypadku. Pozwoli to w przyszłości wskazać lekarzowi, jak wystąpienie danej cechy u pacjenta może wzmacniać podejrzenie gruźlicy lub mykobakteriozy jeszcze przed uzyskaniem potwierdzenia mikrobiologicznego.

Prezentacja graficzna wyjaśnienia modelu regresji logistycznej metodą SHAP jest techniką prezentacji opracowaną w 2019r. umożliwiającą nie tylko wskazanie samych cech różnicujących, ale również ocenę ich wartości różnicującej oraz wyjaśnienie, jak poszczególne cechy kwalifikują przypadek. Uzyskany model może być podstawą do tworzenia algorytmów kwalifikacji pacjentów, z podejrzeniem gruźlicy i mykobakteriozy do określonej grupy, u których diagnostyka mikrobiologiczna nie daje szybkiego potwierdzenia, a wymagana jest konieczność włączenia leczenia przeciwpłatkowego z uwagi na zaawansowanie procesu chorobowego.

5.2. PODSUMOWANIE OMÓWIENIA I DYSKUSJI

Mykobakterioza płuc jako choroba przewlekła i skąpoobjawowa jest trudna do diagnostyki, szczególnie, gdy u pacjenta występuje inna patologia płuc lub inne schorzenia. Dotyczy to szczególnie sytuacji, gdy przebieg lub leczenie chorób współwystępujących wpływają na rozwój zaburzeń odporności. Przedłużające się objawy choroby ze strony płuc takie, jak kaszel, krwiotłucie oraz stany gorączkowe, osłabienie czy nocne poty będą nasuwały podejrzenie w pierwszej kolejności etiologii gruźliczej. Jednak wśród pacjentów zakażonych wirusem HIV, czy u chorych z zaburzeniami odporności konieczne jest uwzględnianie również w etiologii prątków niegruźliczych. Należałoby rozważyć w diagnostyce mikrobiologicznej pobieranie większej liczby materiałów wysokodiagnostycznych szczególnie badań BALu, a w przypadku pacjentów zakażonych wirusem HIV także posiewów krwi. Istotne jest monitorowanie postępu zmian radiologicznych nie tylko w oparciu o badanie RTG, ale również HRCT. Dobrze przeprowadzony wywiad jest pomocny w różnicowaniu pacjentów pomiędzy gruźlicą a mykobakteriozą. Informacje o intensywności kaszlu, krwiotłucia czy samej utraty masy ciała muszą być

rzetelnie zebrane. Czynniki ryzyka, wywiad społeczno-demograficzny, jeśli są zidentyfikowane dzięki dobrze zebranych informacjom mogą przyczynić się do lepszej oceny pacjenta, niekoniecznie jako zakażonego prątkiem gruźlicy. Przeprowadzone badania laboratoryjne oceniające parametry stanu zapalnego i zaburzenia homeostazy nie różnicują etiologii swoistej, ale mogą być kolejnym elementem przemawiającym za koniecznością poszerzenia diagnostyki w kierunku prątków niegruźliczych. Brak zarówno podwyższonych parametrów stanu zapalnego, nieprawidłowości w ocenie podstawowych elementów morfologii krwi obwodowej, jak i zaburzeń elektrolitowych czy równowagi kwasowo-zasadowej u chorego podejrzanego o gruźlicę sugerują potrzebę prowadzenia poszerzonej diagnostyki obrazowej i mikrobiologicznej w kierunku prątków niegruźliczych. Obraz radiologiczny płuc u pacjentów PCChZiG nie różnił się istotnie w porównaniu pacjentów z zakażeniem prątkami gruźlicy i niegruźliczymi poza obecnością u niewielkiej liczby pacjentów z gruźlicą wysięku płynu do opłucnej. Specjalistyczna literatura radiologiczna wskazuje niewielkie różnice w obrazach RTG w dwóch porównywanych jednostkach, podkreśla się znaczenie doświadczenia radiologa i analizy badań pacjenta w czasie oraz wykorzystania do diagnostyki poza radiografią klatki piersiowej również badań tomografii komputerowej. Na prątki niegruźlicze jako czynnik etiologiczny mogą wskazywać wyniki badań bakterioskopowych zarówno powtarzające się, ujemne, ale również dodatnie przy ujemnych wynikach badania PCR w kierunku DNA *M. tuberculosis* complex. W celu zwiększenia czułości diagnostycznej stosowanych badań mikrobiologicznych należy stosować materiały pobierane procedurami inwazyjnymi. Uzyskuje się w ten sposób materiał niezanieczyszczony florą fizjologiczną jamy ustnej, bezpośrednio z oskrzeli. Możliwa jest ocena makroskopowa śluzówki oskrzeli, weryfikacja procesu krwawienia oraz cytologiczna ocena wydzieliny. Analiza danych epidemiologicznych pokazuje stałą, ale powolny spadek zapadalności na gruźlicę. Zapadalność na mykobakteriozę w naszym regionie, w Polsce oraz na świecie stale wzrasta. Wiąże się to z koniecznością rozważania u pacjentów z objawami swoistymi innych czynników etiologicznych niż *M. tuberculosis*. Szczególną uwagę i koniecznością rozważania innych niż gruźlicze czynników etiologicznych zmian swoistych powinni być objęci pacjenci, u których rozpoznawana choroba czy stosowane leczenie wiąże się z obniżeniem odporności. Uzyskany w niniejszej analizie model predykcyjny, oparty na algorytmie regresji logistycznej danych demograficznych, danych z wywiadu oraz pochodzących z przeprowadzonej diagnostyki laboratoryjnej i obrazowej, wykonywanej w pierwszych dniach hospitalizacji pacjenta, osiągnął czułość i precyzję na poziomie 80% różnicowania pacjentów podejrzanego o etiologię gruźliczą i niegruźliczą. Sugeruje to, że analizy takich danych w oczekiwaniu na wynik posie-

wów mikrobiologicznych mogą być pomocne w różnicowaniu pomiędzy gruźlicą a mykobakteriozą. Tworząc analizy wielowymiarowe danych o pacjentach z mykobakteriozą w większej skali niż lokalnej możliwe byłoby wskazanie nowych determinant różnicujących etiologię procesów swoistych. Uzyskane wyniki mogłyby posłużyć do wzbogacenia istniejących procedur weryfikujących etiologię mykobakteriozy nie tylko w oparciu o badania mikrobiologiczne.

6. WNIOSKI

Charakterystyka pacjentów z mykobakteriozą, analiza przeprowadzonej diagnostyki laboratoryjnej, obrazowej i mikrobiologicznej doprowadziła do następujących wniosków:

- Badane grupy chorych, u których izolowano prątki MOTT nie różniły się w rozkładzie płci w przeciwieństwie do grupy kontrolnej, w której dominowali mężczyźni. Sytuacja zawodowa pacjentów z mykobakteriozą i gruźlicą była różna z przewagą chorych na emeryturze wśród pacjentów z mykobakteriozą. Nie wykazano różnic pomiędzy wiekiem i masą ciała pacjentów z zakażeniem prątkami gruźlicy i niegruźliczymi.
- Czynniki ryzyka zakażeń prątkami niegruźliczymi i gruźlicy u pacjentów PCChZiG były zbliżone. Dominował nikotynizm, zapylenie w miejscu pracy, alkoholizm i zakażenie wirusem HIV.
- U 12/60 (20%) analizowanych pacjentów, u których wyizolowano prątki niegruźlicze, nie rozważano mykobakteriozy i zostali oni przyjęci do szpitala z podejrzeniem gruźlicy. Podejrzenie procesu swoistego u pacjenta ukierunkowuje całą diagnostykę na potwierdzenie lub wykluczenie gruźlicy, poza pacjentami z AIDS rzadko rozważa się możliwej etiologii atypowymi prątkami.
- Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne dotyczące pacjentów z mykobakteriozą i gruźlicą różnicują pacjentów dopiero po uzyskaniu wyniku badania mikrobiologicznego. Brak jest zaleceń do różnicowania pacjenta na podstawie danych poza badaniami mikrobiologicznymi, a może to wynikać z małej liczby badań populacyjnych pacjentów z mykobakteriozą, w których szczegółowo analizowano by aspekty diagnostyki laboratoryjnej, niemikrobiologicznej.
- Zmiany w obrazie radiologicznym klatki piersiowej oraz typowe objawy zakażenia prątkami, takie jak kaszel, utrata masy ciała, gorączka, potliwość, osłabienie, zmniejszony apetyt oraz bóle w klatce piersiowej nie wykazują właściwości różnicujących między pacjentami z gruźlicą i mykobakteriozą.
- Brak podwyższonych wykładników stanu zapalnego, prawidłowe stężenie hemoglobiny, liczby leukocytów i płytek krwi w badaniu morfologii krwi obwodowej częściej występowały u pacjentów z mykobakteriozą niż gruźlicą.
- Diagnostyka laboratoryjna przeprowadzana u pacjentów z podejrzeniem gruźlicy lub mykobakteriozy nie obejmowała wszystkich możliwych wykładników zaburzeń homeostazy organizmu w celu identyfikacji czynników ryzyka zakażeń prątkami takimi,

jak wyniszczenie czy zaburzenia odporności wynikające z chorób współwystępujących u pacjenta -np. zakażenie wirusem HIV i wirusami zapalenia wątroby typu B i C.

- Charakterystyka gatunków prątków niegruźliczych wykazała dominowanie dwóch gatunków *M. avium* i *M. kansasii*, jako czynników etiologicznych mykobakteriozy.
- Lekooporność wyhodowanych prątków jest zróżnicowana wewnątrzgatunkowo oraz znacznie wyższa niż izolowanych prątków gruźlicy. Większość szczepów prątków niegruźliczych była oporna na przeciwgruźlicze leki I rzutu stosowane w terapii gruźlicy.
- Tworzenie modeli predykcyjnych opartych na podstawowych danych klinicznych w celu różnicowania pacjentów pomiędzy gruźlicą a mykobakteriozą, w oczekiwaniu na mikrobiologiczny wynik potwierdzenia czynnika etiologicznego, mogłoby stać się pomocne w unikaniu stosowania empirycznego leków przeciwprątkowych o możliwych hepato-, neuro- czy nefrotoksycznych efektach ubocznych.

7. STRESZCZENIE

„Czynniki ryzyka i przebieg kliniczny zakażeń prątkami niegruźliczymi w grupie chorych hospitalizowanych w Pomorskim Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy w Gdańsku w latach 2006 – 2016”

Słowa kluczowe: mykobakterioza, czynniki ryzyka, prątki niegruźlicze MOTT

Mykobakterioza to choroba w przebiegu klinicznym i objawach podobna do gruźlicy, której czynnikiem etiologicznym są prątki niegruźlicze zwane prątkami MOTT (ang. *Mycobacterium other than tuberculosis*). Liczba gatunków prątków MOTT oraz ich wszechobecność w przyrodzie i niejednorodność wpływu na ludzkich gospodarzy sprawia, że diagnoza mykobakteriozy jest trudna. Nie ułatwia tego standardowa diagnostyka mikrobiologiczna nastawiona na poszukiwanie prątków gruźlicy w próbkach od pacjenta.

Analiza danych epidemiologicznych pokazuje stały, ale powolny spadek zapadalności na gruźlicę. Zapadalność na mykobakteriozę w naszym regionie, w Polsce oraz na świecie stale wzrasta. Wiąże się to, z koniecznością rozważania, u pacjentów z objawami sugerującymi zakażenia swoiste, innych czynników etiologicznymi niż *M. tuberculosis*. Szczególnie tak ukierunkowaną uwagę powinni być objęci pacjenci, u których rozpoznawana choroba czy stosowane leczenie wiąże się z obniżeniem odporności.

Celem pracy była identyfikacja czynników ryzyka i opisanie przebiegu klinicznego zakażeń prątkami niegruźliczymi z grupy MOTT wraz z określeniem znaczenia stosowanych metod diagnostycznych mykobakterioz w grupie chorych, hospitalizowanych w Pomorskim Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy (PCChZiG) w Gdańsku w latach 2006 – 2016, w odniesieniu do obowiązujących algorytmów postępowania diagnostycznego ATS/IDSA (ang. *American Thoracic Society* i *The Infectious Diseases Society of America*). Dodatkowo za cel postawiono charakterystykę mikrobiologiczną wyizolowanych szczepów prątków atypowych.

Materiał badawczy stanowiła grupa 138 dorosłych pacjentów hospitalizowanych w PCChZiG w latach 2006-2016. Przeprowadzono analizę retrospektywną informacji zawartych w historiach chorób pacjentów PCChZiG (dane demograficzne, informacje o sytuacji zawodowej, wyniki badań laboratoryjnych, obrazowych i mikrobiologicznych). Grupę badaną stanowiło 60 pacjentów, u których podczas pobytu w PCChZiG wyhodowano prątki niegruźlicze MOTT. Grupa badana zgodnie z kryteriami rozpoznania mykobakteriozy według ATS/IDSA została podzielona na pacjentów z zakażeniem prątkami niegruźliczymi i pacjentów z izolacją prątków niegruźliczych. Grupę kontrolną stanowiło 78 pacjentów z rozpoznąną gruźlicą.

Wśród analizowanych pacjentów z grupy badanej nie odnotowano różnic w rozkładzie płci, natomiast w grupie kontrolnej pacjentów z gruźlicą znacznie przeważali mężczyźni. Mediana wieku w grupie chorych z gruźlicą wyniosła 53 lata, wśród pacjentów z zakażeniem prątkiem MOTT 57, a wśród pacjentów z izolacją prątków MOTT 48. Ponad połowa chorych (52,9%) pochodziła z dużych miast, a 28,3% ze wsi, grupy nie różniły się rozkładem miejsca zamieszkania. Analiza sytuacji zawodowej wykazała najwyższy odsetek bezrobotnych wśród chorych z gruźlicą, a najwyższy odsetek emerytów w grupie chorych z zakażeniem prątkami MOTT. Badani pacjenci wykonywali różnorodne zawody. Dominowali pacjenci zatrudnieni, jako pracownicy fizyczni w tym z narażeniem na zapylenie w miejscu pracy - 106/138 (76,8%). W grupie pacjentów z zakażeniem prątkami MOTT do najczęstszych czynników ryzyka należał nikotynizm 19/41 (46,3%), zapylenie w miejscu pracy 15/41 (36,6%) i zakażenie wirusem HIV 6/41 (14,6%) pacjentów. W grupie pacjentów z izolacją prątków MOTT mniej niż 1/3 pacjentów miała odnotowany jakikolwiek czynnik ryzyka, najczęściej była to cukrzyca 6/19 (31,6%) i nikotynizm 5/19 (26,3%). Wśród pacjentów z gruźlicą dominowały 3 czynniki ryzyka: palenie papierosów 69/78 (88,5%), zapylenie w miejscu pracy 42/78 (53,8%) i alkoholizm 40/78 (51,3%). Kaszel był dominującym objawem zarówno u pacjentów z gruźlicą 74/78 (94,8%), jak i z izolacją prątków MOTT 10/19 (52%) oraz z zakażeniem prątkami MOTT 32/41 (78%). Utrata masy ciała najczęściej występowała w grupie pacjentów z gruźlicą 67/78 (85,9%). Gorączka i osłabienie częściej występowała w grupie pacjentów z gruźlicą 54/78 (69,2%), w szczególności u mężczyzn 40/88 (69%). Zmiany chorobowe u analizowanych pacjentów zlokalizowane były głównie w płucach, a tylko u 8/138 pacjentów lokalizacja była pozapłucna. U 12/60 (20%) pacjentów z izolacją i zakażeniem prątkami MOTT podczas przyjęcia do szpitala nie podejrzewano mykobakteriozy, ale gruźlicę, dopiero przeprowadzona diagnostyka mikrobiologiczna wskazała inną etiologię.

Wśród chorób współwystępujących w grupie pacjentów z gruźlicą i mykobakteriozą dominowały choroby płuc (43/138 pacjentów) oraz układu krążenia (48/138), grupy różniły się odsetkiem pacjentów z zakażeniem wirusem HIV [wśród pacjentów z zakażeniem prątkami niegruźliczymi 6/41(14,6%) vs 2/78 (2,5%) chorych z gruźlicy oraz 1/19 pacjent z izolacją prątków MOTT].

W ocenie parametrów laboratoryjnych wykazano wyższy odsetek podwyższonych wskaźników stanu zapalnego w grupie pacjentów z gruźlicą [73/78 (93,6%)] w porównaniu do pacjentów z izolacją [13/19 (68,4%)] i zakażeniem prątkami MOTT [30/41 (73,2%)]. Pacjenci z gruźlicą częściej prezentowali obniżone stężenie hemoglobiny, podwyższoną liczbę leukocytów oraz

trombocytozę. Podwyższoną aktywność aminotransferaz, hiponatremię także częściej stwierdzano u pacjentów z gruźlicą.

W trakcie zbierania danych natrafiono na pewne ograniczenia zastosowanej metody analizy retrospektywnej. Nie udało się ocenić wszystkich parametrów związanych z funkcjonowaniem nerek, oceną wydolności oddechowej i zaburzeń równowagi kwasowo - zasadowej, jak również nie można było prawidłowo ocenić stanu odżywienia z powodu niezlecania podczas przyjęcia do szpitala niektórych badań. Między innymi stężenie mocznika oznaczono u 69/138, a gazometrię u 66/138 pacjentów. Jedynie pacjenci z rozpoznaniem AIDS mieli wykonywaną pełną ocenę zaburzeń homeostazy w ramach diagnostyki laboratoryjnej.

Badania w kierunku zakażenia wirusami HIV i zapalenia wątroby, mimo że są to znane czynniki ryzyka mykobakteriozy (HIV) i wystąpienia hepatotoksycznych powikłań leczenia przeciwprątkowego (HBV, HCV), zostały wykonane u bardzo małej liczby chorych: anty HIV u 13/138 (9 dodatnich), anty HCV u 15/138 (2 dodatnie) i HBsAg u 23/138 (1 dodatni).

Szczegółowa analiza wyników badań RTG klatki piersiowej i badania bronchofiberoskopii w analizowanych grupach nie wykazała istotnych różnic poza występowaniem płynu w opłucnej wyłącznie u pacjentów z gruźlicą w badaniu RTG.

Analiza danych pochodzących z diagnostyki mikrobiologicznej wykazała większy odsetek dodatnich bakterioskopii w kierunku prątków kwasoopornych u pacjentów z gruźlicą wobec grup badanych odpowiednio 51,1% do 8,5% i 19,8%, większy odsetek dodatnich wyników posiewów popłuczyn oskrzelowych wobec posiewów płwocin zarówno w grupach badanych, jak i kontrolnej (62,9% dodatnich wyników badań popłuczyn i 42% dodatnich wyników badań płwocin).

Najczęściej izolowanymi gatunkami prątków niegruźliczych były *M. avium* 30/60 (50%), *M. kansasii* 15/60 (25%) i *M. xenopi* 4/60 (6,7%) pacjentów. Lekooporność wyhodowanych prątków była zróżnicowana wewnątrzgatunkowo oraz znacznie wyższa niż izolowanych prątków gruźlicy. Większość szczepów prątków niegruźliczych była oporna na przeciwgruźlicze leki I rzutu stosowane w terapii gruźlicy.

Wyniki badań laboratoryjnych i diagnostyka obrazowa zasadniczo nie różnicują mykobakteriozy z gruźlicą, służą do oceny zaawansowania choroby oraz oceny stanu homeostazy organizmu czy identyfikacji dodatkowych, współistniejących chorób. Dopiero uzyskanie wyników badań mikrobiologicznych jednoznacznie wskazuje czynnik etiologiczny oraz dostarcza informacji o możliwym celowanym leczeniu. Podwyższone parametry stanu zapalnego, obniżone

stężenie hemoglobiny, trombocytoza, podwyższona aktywność aminotransferaz czy obecność pewnych czynników ryzyka takich jak nikotynizm, alkoholizm, rozpoznane zapalenie płuc czy zakażenie wirusem HIV mogą wskazywać na etiologię zmian swoistych pacjenta jeszcze przed uzyskaniem wyników badań mikrobiologicznych. Mogą też sugerować konieczność podjęcia dodatkowej, poszerzonej diagnostyki mikrobiologicznej, laboratoryjnej czy obrazowej w celu ustalenia innych możliwych czynników ryzyka mykobakteriozy.

Uzyskany w niniejszym opracowaniu model predykcyjny, oparty na algorytmie regresji logistycznej danych demograficznych, danych z wywiadu oraz pochodzących z przeprowadzonej diagnostyki laboratoryjnej i obrazowej wykonywanej w pierwszych dniach hospitalizacji pacjenta, osiągnął czułość i precyzję na poziomie 80% różnicowania pacjentów podejrzanych o etiologię gruźliczą i niegruźliczą. Umożliwił również analizę wpływu poszczególnych czynników na przyporządkowanie pacjentów do grup. Sugeruje to, że analizy wielowymiarowe danych pacjentów w oczekiwaniu na wynik posiewów mikrobiologicznych mogą być pomocne w różnicowaniu pomiędzy gruźlicą a mykobakteriozą.

Wśród 12/60 (20%) analizowanych pacjentów, u których wyizolowano prątki niegruźlicze nie rozważano mykobakteriozy, zostali oni przyjęci do szpitala z podejrzeniem gruźlicy. Ta obserwacja wskazuje na potrzebę poszukiwania algorytmów diagnostycznych różnicujących zachorowania jeszcze przed uzyskaniem ostatecznego potwierdzenia mikrobiologicznego, w celu ograniczania narażenia pacjentów na możliwe skutki uboczne związane ze stosowaniem empirycznym leków przeciwprątkowych.

8. SUMMARY

"Risk factors and clinical course of nontuberculosis mycobacteria infections in the group of patients hospitalized in the Pomeranian Center for Infectious Diseases and Tuberculosis in Gdansk in the years 2006 - 2016"

Key words: mycobacteriosis, risk factors, nontuberculosis mycobacteria, NTM

Mycobacteriosis is a disease similar to tuberculosis (TB) both in the clinical course and symptoms. Its etiological factor is nontuberculosis mycobacteria (NTM). The number of species of NTM mycobacteria, their ubiquity in nature and the heterogeneity of influence on human hosts makes the diagnosis of mycobacteriosis difficult. This is not facilitated by standard microbiological diagnostics focused on the search for tuberculosis in biological samples from the patient. Analysis of epidemiological data shows a steady but slow decline in tuberculosis. The incidence of mycobacteriosis in our region, in Poland and in the world is constantly increasing. This involves, in patients with symptoms suggesting specific infections, other etiological factors than *M. tuberculosis*. Particularly focused attention should be given to immunocompromised patients with the diagnosed disease or during treatment.

The aim of the study was to identify risk factors and describe the clinical course of infections with NTM mycobacteria, along with determining the significance of diagnostic mycobacteriosis methods used in the group of patients hospitalized at the Pomeranian Center for Infectious Diseases and Tuberculosis (PCChZiG) in Gdańsk in 2006 - 2016, in relation to current ATS / IDSA diagnostic algorithms (American Thoracic Society and The Infectious Diseases Society of America). In addition, the goal was microbiological characterization of isolated atypical bacilli strains.

The research material was a group of 138 adult patients hospitalized in PCChZiG in the years 2006-2016. A retrospective analysis of information contained in the disease history of PCChZiG patients was performed (demographic data, occupational situation, results of laboratory, imaging and microbiological tests). The study group consisted of 60 patients in whom NTM were bred during their stay in PCChZiG. The study group according to the criteria for the diagnosis of mycobacteriosis according to ATS / IDSA was divided into patients with mycobacterial infection and patients with mycobacterial isolation. The control group consisted of 78 patients with diagnosed tuberculosis.

Among the analyzed patients from the study group, no differences in sex distribution were noted, while in the control group of tuberculosis patients, men predominated. The median age

in the group of patients with tuberculosis was 53 years, among patients with NTM infection 57 and among patients with isolation of NTM 48. More than half of the patients (52.9%) came from large cities, and 28.3% from rural areas, the groups did not differ in terms of place of residence. The analysis of the occupational situation showed the highest percentage of the unemployed among patients with tuberculosis, and the highest percentage of pensioners in the group of patients with NTM infection. The examined patients performed various professions. The majority of patients were employed as manual workers, including those exposed to dust in the workplace - 106/138 (76.8%). In the group of patients with MOTT mycobacteria, the most common risk factors were 19/41 nicotine addiction (46.3%), workplace pollination 15/41 (36.6%) and HIV infected patients 6/41 (14., 6%). In the group of patients with NTM isolation, less than 1/3 of patients had any risk factor, most often diabetes mellitus 6/19 (31.6%) and 5/19 nicotine addiction (26.3%). Among TB patients, three risk factors dominated: cigarette smoking 69/78 (88.5%), pollination at the workplace 42/78 (53.8%) and alcoholism 40/78 (51.3%). Cough was the dominant symptom in both patients with TB 74/78 (94.8%), and with isolation of NTM 10/19 (52%) and with infection NTM 32/41 (78%). Weight loss most often occurred in the group of patients with TB 67/78 (85.9%). Fever and weakness were more common in patients with TB 54/78 (69.2%), especially in men 40/88 (69%). Lesions in the analyzed patients were mainly located in the lungs, and only in 8/138 patients the location was extrapulmonary. In 12/60 (20%) patients with isolation and infection with NTM, no mycobacteriosis was suspected on admission to the hospital, but TB, only microbiological diagnostics indicated a different etiology.

Among comorbidities in the group of patients with TB and mycobacteriosis, lung (43/138 patients) and cardiovascular (48/138) diseases predominated, the groups differed in the percentage of patients with HIV infection [among patients with NTM infection 6/41 (14, 6%) vs 2/78 (2.5%) of TB patients and 1/19 patient with NTM isolation]. The assessment of laboratory parameters showed a higher percentage of elevated inflammation rates in the group of patients with TB [73/78 (93.6%)] compared to patients with isolation [13/19 (68.4%)] and NTM infection [30 / 41 (73.2%)]. TB patients more often presented decreased hemoglobin level, increased leukocyte count and thrombocytosis. Elevated transaminase levels and hyponatraemia have also been more commonly found in TB patients. During the data collection, some limitations of the retrospective analysis method used were encountered. It was not possible to assess all parameters related to kidney function, assessment of respiratory capacity and acid-base balance disorders, and nutritional status could not be properly assessed due to the fact that certain tests have not been assigned upon registering the

patient in the hospital. Among others, urea concentration was determined in 69/138 and gasometry in 66/138 patients. Only patients diagnosed with AIDS had a full assessment of homeostasis disorders performed as part of laboratory diagnostics.

Studies for HIV infection and hepatitis, although these are known risk factors for mycobacteriosis (HIV) and hepatotoxic complications of anti-tuberculosis therapy (HBV, HCV), have been performed in a very small number of patients: anti-HIV in 13/138 (9 positive), anti-HCV in 15/138 (2 positive) and HBsAg in 23/138 (1 positive).

Detailed analysis of chest X-ray results and bronchofiberscopy in the analyzed groups did not show any significant differences except for pleural fluid only in patients with tuberculosis on X-ray.

Analysis of data from microbiological diagnostics showed a higher percentage of positive bacterioscopy for acid fast mycobacteria in tuberculosis patients compared to the study groups, respectively 51.1% to 8.5% and 19.8%, a higher percentage of positive bronchial lavage cultures versus sputum cultures test and control groups (62.9% positive bronchial lavage test results and 42% positive sputum test results).

M. avium 30/60 (50%), *M. kansasii* 15/60 (25%) and *M. xenopi* 4/60 (6.7%) patients were the most frequently isolated species of mycobacteriosis. Drug resistance of cultured mycobacteria varied interspecifically and was significantly higher than that of isolated *M. tuberculosis*. Most strains of NTM were resistant to anti-tuberculosis I-line drugs used in TB therapy. The results of laboratory tests and diagnostic imaging generally do not differentiate between mycobacteriosis and tuberculosis, they are used to assess the severity of the disease and assess the state of homeostasis of the body or identify additional, concomitant diseases. Only obtaining the results of microbiological tests clearly indicates the etiological factor and provides information on possible targeted treatment. Increased inflammation parameters, decreased hemoglobin, thrombocytosis, increased activity of transaminases or the presence of certain risk factors such as smoking, alcoholism, diagnosed pneumonia or HIV infection may indicate the etiology of patient-specific changes before obtaining the results of microbiological tests. They may also suggest the need for additional, extended microbiological, laboratory or imaging diagnostics to determine other possible risk factors for mycobacteriosis.

The predictive model obtained in this study, based on the logistic regression algorithm of demographic and interview data as well as data from laboratory and imaging diagnostics performed in the first days of patient's hospitalization, achieved sensitivity and precision at the level of 80% differentiation of patients suspected of tuberculosis and nontuberculosis etiology. It also made it possible to analyze the impact of individual factors on the assignment of patients

to groups. This suggests that multidimensional analysis of patient data awaiting the result of microbiological cultures may be helpful in differentiating between tuberculosis and mycobacteriosis.

Among 12/60 (20%) analyzed patients, in whom NTM mycobacteria were isolated, mycobacteriosis was not considered, they were admitted to the hospital with suspected tuberculosis. This observation indicates the need to search for diagnostic algorithms that differentiate cases before obtaining final microbiological confirmation in order to limit patients' exposure to possible side effects associated with the empirical use of anti-mycobacterial drugs.

9. PIŚMIENNICTWO

1. Fol M, Olek J, Kowalewicz-Kulbat M, Druszczyńska M, Rudnicka W. Nontuberculous mycobacteria: *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. xenopi* – brief characteristics of the bacteria and diseases caused by them. *Postep Hig Med Dosw.* 2011;65:574–83.
2. Wilińska E, Oniszh K, Augustynowicz-Kopeć E, Zabost A, Fijałkowska A, Kurzyna M, i in. Non-tuberculous mycobacterial lung disease (NTMLD) in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(6):495–502.
3. Kwiatkowska S, Augustynowicz-Kopeć E, Korzeniewska- Koseła M, Filipczak D, Gruszczyński P, Zabost A, i in. Nontuberculous mycobacteria strains isolated from patients between 2013 and 2017 in Poland. Our data with respect to the global trends. *Adv Respir Med.* 2015;86:291–8.
4. Herzog H. History of Tuberculosis. *Respiration.* 1998;65(1):5–15.
5. Świerkocki K. Gruźlica - niekończąca się opowieść. *Rocz Pomor Akad Med w Szczecinie.* 2013;59(2):157–61.
6. Wolinsky E. Nontuberculous mycobacterial infections of man. *Med Clin North Am.* 1974;58(3):639–48.
7. Maria Korzeniewska-Koseła. Gruźlica w Polsce – czynniki sukcesu leczenia. Warszawa: Via Medica; 2007. 1–101 s.
8. Augustynowicz-Kopeć E, Zwolska Z. Gruźlica wywołana prątkami o oporności XDR w Polsce . Badania mikrobiologiczne i molekularne. *Pneumonol Alergol Pol.* 2007;75:32–9.
9. Barksdale L, Kim KS. Mycobacterium. *Bacteriol Rev.* 1977;41(1):217–372.
10. Buhler VB, Pollak A. Human Infection with Atypical Acid-Fast Organisms: Report of Two Cases with Pathologic Findings. *Am J Clin Pathol.* 1953;23(4):363–74.
11. Timpe A, Runyon EH. The relationship of atypical acid-fast bacteria to human disease; a preliminary report. *J Lab Clin Med.* 1954;44(2):202–9.
12. Jeanes C, O’Grady J. Diagnosing tuberculosis in the 21st century – Dawn of a genomics revolution? *Int J Mycobacteriology.* 2016;5(4):384–91.
13. Tavel and Alvarez. Recherches sur le bacille de Lustgarten. *Arch Physiol Norm Pathol.* 1885;6:303–21.
14. Koch Robert. Die Aetiologie der Tuberkulose. *Berl Klin Wochenschr.* 1882;23:209–13.
15. Hansen GA. Spedalskhadens arsagen (causes of leprosy) reprinted in translation from Norsk Magazin for Laegevidenskaben (1874). *Int J Lepr.* 1955;23:307–9.
16. Moeller A. Mikroorganismen, die den Tuberkelbacillen verwandt sind und bei Thieren eine miliare Tuberkelkrankheit verursachen. Vorlaufige mittheilung. *Dtsch Med Wochenschr.* 1898;27:376–9.
17. Smith T. Two varieties of the tubercle bacillus from mammals. *Trans Assoc Am Physicians.* 1896;11:75–93.
18. Johne, H. A. LF. Ein eigenthumlichen Fall von Tuberculose beim Rind. *Deutsch Z Tiermed Vergl Pathol.* 1895;21:438–54.
19. Straus, I. NG. Recherches experimentales sur la tuberculose; la tuberculose humaine, sa distinction de la tuberculose des oiseaux. *Arch Med Exp Anat Pathol.* 1891;3:457–84.
20. Friedmann FF. Spontane Lungentuberkulose bei Schildkr6ten und die Stellung des Tuberkelbazillus im System. Mit einer Ubersicht uber die Lehre. von der Kaltblutertuberkulose. *Z Tuberk Erkr Thoraxorgane.* 1903;4:439–57.
21. Stefansky WK. Eine lepraahnliche Erkrankung der Haut und der Lymphdrusen ber Wanderratten. *Zentralbl Bakteriол Parasitenk Infekt Hyg I Abt Orig.* 1903;33:481–7.
22. Aronson JD. Spontaneous tuberculosis in snakes; n. sp. *Mycobacterium thamnophaeos.* *J Infect Dis.* 1929;44:215–23.

23. Aronson JD. Spontaneous tuberculosis in salt water fish. *J Infect Dis.* 1926;39:315–20.
24. da Costa Cruz J. „*Mycobacterium fortuitum*.” Um novo bacilo acido-resistente patogenico para o homem. *Acta Med (Rio Janeiro).* 1938;95:100–8.
25. Wells AQ. Tuberculosis in wild voles. *Lancet.* 1937;232:1221.
26. Richmond, L. CMM. An evaluation of methods of testing the virulence of acid-fast bacilli. *Am Rev Tuberc.* 1950;62:632–7.
27. Cuttino, J. T. MAM. Pure granulomatous nocardiosis: a new fungus disease distinguished by intracellular parasitism. A description of a new disease in man due to a hitherto undescribed organism, *Nocardia intracellularis*, n. sp., including a study of the biologic and pathogeni. *Am J Pathol.* 1949;25:1–48.
28. MacCallum, P., J. C. Tolhurst GB, A. SH. A new mycobacterial infection in man. *J Pathol Bacteriol.* 1948;60:93–122.
29. Schwabacher H. A strain of *Mycobacterium* isolated from skin lesions of a coldblooded animal, *Xenopus laevis* and its relation to atypical acid-fast bacilli occurring in man. *J Hyg.* 1959;57:57–67.
30. Davis, J. B., H. H. Chase RRL. *Mycobacterium paraffinicum* n. sp., a bacterium isolated from soil. *Appl Microbiol.* 1956;4:310–5.
31. Buhler, V. B. PA. Human infection with atypical acid-fast organisms. Report of two cases with pathologic findings. *Am J Clin Pathol.* 1953;23:363–74.
32. Prissick, F. MAM. A preliminary report on a study of pigmented mycobacteria. *Can J Public Heal.* 1952;43:34–5.
33. Marks, J., P. A. Jenkins TM. *Mycobacterium szulgai* - a new pathogen. *Tubercle.* 1972;53:210–4.
34. Chamoiseau G. *Mycobacterium farcinogenes* agent causal du farcin du boeuf en Afrique. *Ann Microbiol.* 1973;124:215–22.
35. Castets, M., H. Boisvert, F. Grumbach, M. Brunel and NR. Les bacilles tuberculeux de type Africain. *Rev Tuberc Pneumol.* 1968;32:179–84.
36. Wayne LG. Classification and identification of mycobacteria. m. Species within group III. *Am Rev Respir Dis.* 1966;93:919–28.
37. Bonicke, R. JSE. *Mycobakterium diernhoferi* n. sp., eine in der Umgebung des Rindes häufig vorkommende neue *Mycobakterium*-Species. *Zentralbl Bakteriell Parasitenkd Infekt Hyg Abt I Orig.* 1965;197:292–4.
38. Tsukamura M. A group of mycobacteria from soil sources resembling nonphotochromogens (group 3). A description of *Mycobacterium nonchromogenicum*. *Med Biol.* 1965;71:110–3.
39. Weissfieler, J., V. Karassova HJ. Atypical mycobacteria in monkeys. *Acta Microbiol Acad Sci Hung.* 1964;11:403–7.
40. Straub JO. Aquatic environmental risk assessment for human use of the old antibiotic sulfamethoxazole in Europe. *Environ Toxicol Chem.* 2016;35(4):767–79.
41. Bojalil, L. F., Cerbon J. AT. Adansonian classification of mycobacteria. *J Gen Microbiol.* 1962;28:333–46.
42. Davies, P. D. O., Barnes P.F GSB. *Clinical Tuberculosis.* Fourth edi. London: Hodder & Stoughton Ltd; 2008.
43. Zwolska Z., Augustynowicz-Kopeć E. Lange J., Ziołkowski J. KR. Przewlekłe zakażenia układu oddechowego. Wybrane zagadnienia mikrobiologii gruźlicy. W: *Choroby infekcyjne układu oddechowego u dzieci.* Gdańsk: Via Medica; 2001.
44. Genus *Mycobacterium* - taxonomy [cytowane 8 czerwiec 2020]. Dostęp: <http://www.bacterio.net/mycobacterium.html>.
45. Rivero-Lezcano, O. M., González-Cortés, C., Mirsaeidi M. The Unexplained Increase of Nontuberculous Mycobacteriosis. *Int J Mycobacteriology.* 2019;8(1):1–6.

46. Grange JMM. The biology of the genus *Mycobacterium*. Soc Appl Bacteriol Symp Ser. 1996;25:1S-9S.
47. Griffith D.E., Girard W.M. WRJJ. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. Am Rev Respir Dis. 1993;147(5):1271.
48. Falkinham JO. Nontuberculous mycobacteria in the environment. Clin Chest Med. 2002;23(3):529–51.
49. Kowalski K, Trzepiński P, Druszczyńska M, Boratyński J. Kwasy mikołowe - Rola biologiczna i potencjalne zastosowanie w wykrywaniu oraz różnicowaniu rodzaju *Mycobacterium*. Postepy Hig Med Dosw. 2014;68:350–8.
50. Glickman MS, Cox JS, Jacobs WR. A novel mycolic acid cyclopropane synthetase is required for cording, persistence, and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. Mol Cell. 2000;5(4):717–27.
51. Echeverria-Valencia G, Flores-Villalva S, Espitia CI. Virulence Factors and Pathogenicity of *Mycobacterium*. W: *Mycobacterium - Research and Development*. InTech; 2018.
52. Fratti RA, Chua J, Vergne I, Deretic V. *Mycobacterium tuberculosis* glycosylated phosphatidylinositol causes phagosome maturation arrest. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(9):5437–42.
53. Doz E, Rose S, Nigou J, Gilleron M, Puzo G, Erard F, i in. Acylation determines the toll-like receptor (TLR)-dependent positive versus TLR2-, mannose receptor-, and SIGNR1-independent negative regulation of pro-inflammatory cytokines by mycobacterial lipomannan. J Biol Chem. 2007;282(36):26014–25.
54. Vir P, Gupta D, Agarwal R, Verma I. Immunomodulation of alveolar epithelial cells by *Mycobacterium tuberculosis* phosphatidylinositol mannosides results in apoptosis. APMIS. 2014;122(4):268–82.
55. Indrigo J, Hunter RL, Actor JK. Cord factor trehalose 6,6'-dimycolate (TDM) mediates trafficking events during mycobacterial infection of murine macrophages. Microbiology. 2003;149(8):2049–59.
56. Saita N, Fujiwara N, Yano I, Soejima K, Kobayashi K. Trehalose 6,6'-dimycolate (cord factor) of *Mycobacterium tuberculosis* induces corneal angiogenesis in rats. Infect Immun. 2000;68(10):5991–7.
57. Siméone R, Constant P, Guilhot C, Daffé M, Chalut C. Identification of the missing trans-acting enoyl reductase required for phthiocerol dimycocerosate and phenolglycolipid biosynthesis in *Mycobacterium tuberculosis*. J Bacteriol. 2007;189(13):4597–602.
58. Conrad WH, Osman MM, Shanahan JK, Chu F, Takaki KK, Cameron J, i in. Mycobacterial ESX-1 secretion system mediates host cell lysis through bacterium contact-dependent gross membrane disruptions. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114(6):1371–6.
59. Davies, Peter D.O., Peter F Barnes SBG. Clinical Tuberculosis Third Edition. Fourth edi. London: Hodder Arnold; 2008.
60. Zwolska Z. Gruźlica w Europie i w Polsce - Nowe rodziny molekularne i nowe wzory oporności. Przegl Epidemiol. 2008;62:113–21.
61. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, i in. An Official American Thoracic Society Public Policy Statement: Novel Risk Factors and the Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(5):693–718.
62. Korzeniewska-Kosęła M. Postępowanie w chorobach płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze – zalecenia brytyjskie. Med po Dyplomie. 2018;6:26–36.

63. Lambert P. H., o'Grady FW. *Antybiotyki i chemioterapeutyki*. Warszawa: Wydawnictwo Medyczne; 1994.
64. Van Ingen J, Boeree MJ, Van Soolingen D, Mouton JW. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resist Updat*. 2012;15(3):149–61.
65. Nash KA, Brown-Elliott BA, Wallace RJ. A Novel Gene, *erm*(41), Confers Inducible Macrolide Resistance to Clinical Isolates of *Mycobacterium abscessus* but Is Absent from *Mycobacterium chelonae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(4):1367–76.
66. Nash KA, Andini N, Zhang Y, Brown-Elliott BA, Wallace RJ. Intrinsic Macrolide Resistance in Rapidly Growing Mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(10):3476–8.
67. Dey A, Verma AK, Chatterji D. Role of an RNA polymerase interacting protein, MsRbpA, from *Mycobacterium smegmatis* in phenotypic tolerance to rifampicin. *Microbiology*. 2010;156(3):873–83.
68. Silva PE, Bigi F, Santangelo MP, Romano MI, Martín C, Cataldi A, i in. Characterization of P55, a multidrug efflux pump in *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(3):800–4.
69. Zwolska Z, Augustynowicz-Kopeć E. Gruźlica lekooporna. *Pol Merk Lek*. 2011;30(179):362–6.
70. Kozińska M, Augustynowicz-Kopeć E. Drug resistance and population structure of mycobacterium tuberculosis Beijing strains isolated in Poland. *Polish J Microbiol*. 2015;64(4):399–401.
71. World Health Organisation. *Global Health TB Report*. WHO. 2018.
72. Marras TK, Campitelli MA, Lu H, Chung H, Brode SK, Marchand-Austin A, i in. Pulmonary nontuberculous mycobacteria-associated deaths, Ontario, Canada, 2001–2013. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(3):468–76.
73. Porvaznik I, Solovič I, Mokry J. Non-tuberculous mycobacteria: Classification, diagnostics, and therapy. *Adv Exp Med Biol*. 2017;944:19–25.
74. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, i wsp. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: An NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1604–13.
75. Kartalija M, Ovrutsky AR, Bryan CL, i wsp. Patients with Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease Exhibit Unique Body and Immune Phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(2):197–205.
76. Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, Holland SM, Prevots DR. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. medicare beneficiaries. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(8):881–6.
77. Furuuchi K, Morimoto K, Yoshiyama T, Tanaka Y, Fujiwara K, Okumura M, i in. Interrelational changes in the epidemiology and clinical features of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and tuberculosis in a referral hospital in Japan. *Respir Med*. 2019;152:74–80.
78. Janowiec M., Mleczko H. KW i wsp. Występowanie mykobakterii atypowych w dobranych ośrodkach badawczych w latach 1971–1974. *Pneumonol Pol*. 1977;45:353–61.
79. Żbikowski H. Występowanie prątków atypowych u chorych z gruźlicą płuc na wybranych terenach w kraju, w latach 1970 –1974. *Pneumonol Pol*. 1980;48:357–66.
80. Szturmowicz M, Siemion-Szcześniak I, Wyrostkiewicz D, Klatt M, Brzezińska S, Zabost A, i in. Factors predisposing to non-tuberculous mycobacterial lung disease in the patients with respiratory isolates of non-tuberculous mycobacteria. *Adv Respir Med*. 2015;261–7.

81. Czarkowski M.P., Cieleba E. KB, Sadłocha A. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2018 roku. Biul Nar Inst Zdrowia Publicznego – Państw Zakład Hig. 2019;
82. Falkinham III JO. Mycobacterial aerosols and respiratory disease. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(7):763–7.
83. Moore JE, Kruijshaar ME, Ormerod LP, Drobniewski F, Abubakar I. Increasing reports of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995-2006. *BMC Public Health.* 2010;10(1):612.
84. Songjun J., Wanping X., Jianmin S., Yunzhen S., Xinling P. Retrospective analysis of patients with non-tuberculous mycobacteria from a primary hospital in Southeast China. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–8.
85. Marras TK, Mehta M, Chedore P, May K, Houqani M Al, Jamieson F. Nontuberculous mycobacterial lung infections in Ontario, Canada: Clinical and microbiological characteristics. *Lung.* 2010;188(4):289–99.
86. Falkinham JO. Current Epidemiologic Trends of the Nontuberculous Mycobacteria (NTM). *Curr Environ Heal reports.* 2016;3(2):161–7.
87. Matveychuk A, Fuks L, Priess R, Hahim I, Shitrit D. Clinical and radiological features of *Mycobacterium kansasii* and other NTM infections. *Respir Med.* 1 październik 2012;106(10):1472–7.
88. Falkinham JO, Norton CD, LeChevallier MW. Factors Influencing Numbers of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, and Other Mycobacteria in Drinking Water Distribution Systems. *Appl Environ Microbiol.* 2001;67(3):1225–31.
89. Taylor RH, Falkinham JO, Norton CD, LeChevallier MW. Chlorine, chloramine, chlorine dioxide, and ozone susceptibility of *Mycobacterium avium*. *Appl Environ Microbiol.* 2000;66(4):1702–5.
90. Mullis SN, Falkinham JO. Adherence and biofilm formation of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* and *Mycobacterium abscessus* to household plumbing materials. *J Appl Microbiol.* 2013;115(3):908–14.
91. Mandel AS, Sprauer MA, Sniadack DH, Ostroff SM. State Regulation of Hospital Water Temperature. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1993;14(11):642–5.
92. Wallace RJ, Brown BA, Griffith DE. Nosocomial outbreaks/pseudo outbreaks caused by Nontuberculous Mycobacteria. *Annu Rev Microbiol.* 1998;52(1):453–90.
93. Havelaar AH, Berwald LG, Groothuis DG, Baas JG. Mycobacteria in semi-public swimming-pools and whirlpools. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg B.* 1985;180(5–6):505–14.
94. Schulze-Robbecke R, Buchholtz K. Heat susceptibility of aquatic mycobacteria. *Appl Environ Microbiol.* 1992;58(6):1869–73.
95. Nishiuchi Y, Iwamoto T, Maruyama F. Infection Sources of a Common Non-tuberculous Mycobacterial Pathogen, *Mycobacterium avium* Complex. *Front Med.* 2017;4(3):27.
96. Iivanainen E, Sallantausta T, Katila M-L, Martikainen PJ. Mycobacteria in Runoff Waters from Natural and Drained Peatlands. *J Environ Qual.* 1999;28(4):1226–34.
97. Kirschner RA, Parker BC, Falkinham JO. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria: *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, and *Mycobacterium scrofulaceum* in acid, brown-water swamps of the Southeastern United States and their association with environmental variables. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(2 II SUPPL.):271–5.
98. Fujita K, Ito Y, Hirai T, Maekawa K, Imai S, Tatsumi S, i in. Genetic relatedness of *Mycobacterium avium*-*intracellulare* complex isolates from patients with pulmonary MAC disease and their residential soils. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(6):537–41.
99. Fujita K, Ito Y, Hirai T, Kubo T, Maekawa K, Togashi K, i in. Association between polyclonal and mixed mycobacterial mycobacterium avium complex infection and

- environmental exposure. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(1):45–53.
100. Forbes BA, Geraldine S. Hall, Melissa B. Miller, Susan M. Novak, Marie-Claire Rowlinson MS, Akos Somoskövi DMW, Wilsoni ML. Practice guidelines for clinical microbiology laboratories: Mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(2):1–66.
 101. Ichijo T, Izumi Y, Nakamoto S, Yamaguchi N, Nasu M. Distribution and respiratory activity of mycobacteria in Household Water System of Healthy Volunteers in Japan. *PLoS One*. 2014;9(10):e110554.
 102. Hamilton KA, Ahmed W, Toze S, Haas CN. Human health risks for Legionella and Mycobacterium avium complex (MAC) from potable and non-potable uses of roof-harvested rainwater. *Water Res*. 2017;119:288–303.
 103. Honda JR, Viridi R, Chan ED. Global environmental nontuberculous mycobacteria and their contemporaneous man-made and natural niches. *Front Microbiol*. 2018;9(8):1–11.
 104. Yoder S, Argueta C, Holtzman A, Aronson T, Berlin OG, Tomasek P, i in. PCR comparison of Mycobacterium avium isolates obtained from patients and foods. *Appl Environ Microbiol*. 1999;65(6):2650–3.
 105. Yajko DM, Nassos PS, Sanders CA, Gonzalez PC, Reingold AL, Horsburgh CR, i in. Comparison of four decontamination methods for recovery of Mycobacterium avium complex from stools. *J Clin Microbiol*. 1993;31(2):302–6.
 106. Mathema B, Andrews JR, Cohen T, Borgdorff MW, Behr M, Glynn JR, i in. Drivers of Tuberculosis Transmission. *J Infect Dis*. 2017;216(suppl_6):S644–53.
 107. Fennelly KP, Jones-López EC, Ayakaka I, Kim S, Menyha H, Kirenga B, i in. Variability of Infectious Aerosols Produced during Coughing by Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(5):450–7.
 108. Fennelly KP, Martyny JW, Fulton KE, Orme IM, Cave DM, Heifets LB. Cough-generated Aerosols of Mycobacterium tuberculosis: A New Method to Study Infectiousness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(5):604–9.
 109. Wood R, Morrow C, Barry CE, Bryden WA, Call CJ, Hickey AJ, i in. Real-time investigation of tuberculosis transmission: Developing the respiratory aerosol sampling chamber (RASC). Cardona P-J, redaktor. *PLoS One*. 2016;11(1):1–16.
 110. Harris TG, Sullivan Meissner J, Proops D. Delay in diagnosis leading to nosocomial transmission of tuberculosis at a New York City health care facility. *Am J Infect Control*. 2013;41(2):155–60.
 111. Morris RS, Pfeiffer DU, Jackson R. The epidemiology of Mycobacterium bovis infections. *Vet Microbiol*. 1994;40(1–2):153–77.
 112. Jenkins PA. Mycobacteria in the environment. W: *Journal of Applied Bacteriology Symposium Supplement*. 1991. s. 137S-141S.
 113. Wayne LG, Sramek HA. Agents of newly recognized or infrequently encountered mycobacterial diseases. T. 5, *Clinical Microbiology Reviews*. 1992. s. 1–25.
 114. Akhtar M. AMH. Pathology of tuberculosis. T. 92, *tuberculosis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. s. 647–60.
 115. Krakówka P. R-ZE. Gruźlica. *Podręcznik dla studentów medycyny*. Warszawa: PZWL; 1988.
 116. Van Ingen J, Boeree MJ, De Lange WCM, Dekhuijzen PNR, Van Soolingen D. Impact of new american thoracic society diagnostic criteria on management of nontuberculous mycobacterial infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(4):418.
 117. Arend SM, van Soolingen D, Ottenhoff TH. Diagnosis and treatment of lung infection with nontuberculous mycobacteria. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(3):201–8.
 118. van Ingen J, Griffith DE, Aksamit TR, Wagner D. Pulmonary diseases caused by non-tuberculous mycobacteria. *Eur Respir Monogr*. 2012;58:25–37.
 119. Van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit*

- Care Med. 2013;34(1):103–9.
120. Rowińska-Zakrzewska E. Mikobakterioza płuc. Rzadka choroba czy narastający problem epidemiologiczny? *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(6):486–8.
 121. Chan ED, Bai X, Kartalija M, Orme IM, Ordway DJ. Host immune response to rapidly growing mycobacteria, an emerging cause of chronic lung disease. T. 43, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. American Thoracic Society; 2010. s. 387–93.
 122. Orme I. Adaptive immunity to mycobacteria. T. 7, *Current Opinion in Microbiology*. 2004. s. 58–61.
 123. Gołąb J., Jakóbisiak M., Lasek W. ST. *Immunologia*. 2019: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2019.
 124. Flynn JL, Chan J, Lin PL. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis. T. 4, *Mucosal Immunology*. 2011. s. 271–8.
 125. Rowińska-Zakrzewska E. *Gruźlica w praktyce lekarskiej*. Warszawa: PZWL; 2000.
 126. Augustynowicz-Kopeć E., Demkow U., Grzelewska-Rzymowska I., Korzeniewska-Koseła M., Langfort R., Michałowska-Mitczuk D., Rowińska-Zakrzewska E., Zielonka T.M., Ziołkowski J. ZZ. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania, leczenia i zapobiegania gruźlicy u dorosłych i dzieci. *Pneumonol Alergol Pol.* 2013;81(4):323–79.
 127. Rook GAW. *The Immunology and Pathogenesis of Tuberculosis*. W: *Tuberculosis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2004. s. 133–51.
 128. Miguez-Burbano MJ, Flores M, Ashkin D, Rodriguez A, Granada AM, Quintero N, i in. Non-tuberculous mycobacteria disease as a cause of hospitalization in HIV-infected subjects. *Int J Infect Dis.* 2006;10(1):47–55.
 129. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, i in. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* luty 2007;175(4):367–416.
 130. Falkinham J.O. III. The changing pattern of nontuberculous mycobacterial disease. *Can J Infect Dis.* 2003;14(5):281–6.
 131. Aitken ML, Limaye A, Pottinger P, Whimbey E, Goss CH, Tonelli MR, i in. Respiratory outbreak of *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* in a lung transplant and cystic fibrosis center. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(2):231–2.
 132. Siemion-Szcześniak I. WD. Mykobakteriozy – rozpoznawanie i leczenie. *Post N Med.* 2016;24(1):49–55.
 133. Churchyard G, Kim P, Shah NS, Rustonjee R, Gandhi N, Mathema B, i in. What We Know about Tuberculosis Transmission: An Overview. *J Infect Dis.* 2017;216(suppl_6):S629–35.
 134. Shah NS, Yuen CM, Heo M, Tolman AW, Becerra MC. Yield of contact investigations in households of patients with drug-resistant tuberculosis: Systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):381–91.
 135. Andrews JR, Morrow C, Walensky RP, Wood R. Integrating social contact and environmental data in evaluating tuberculosis transmission in a South African township. *J Infect Dis.* 2014;210(4):597–603.
 136. Corbett EL, Bandason T, Yin BC, Munyati S, Godfrey-Faussett P, Hayes R, i in. Epidemiology of tuberculosis in a high HIV prevalence population provided with enhanced diagnosis of symptomatic disease. Raviglione M, redaktor. *PLoS Med.* 2007;4(1):0164–72.
 137. Turner RD, Bothamley GH. Cough and the transmission of tuberculosis. *J Infect Dis.* 2015;211(9):1367–72.
 138. Al-Houqani M, Jamieson F, Mehta M, Chedore P, May K, Marras TK. Aging, COPD,

- and other risk factors do not explain the increased prevalence of pulmonary *Mycobacterium avium* complex in Ontario. *Chest*. 2012;141(1):190–7.
139. van Ingen J, Bendien SA, de Lange WCMM, Hoefsloot W, Dekhuijzen PNRR, Boeree MJ, i in. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax*. 2009;64(6):502–6.
 140. Shu CC, Lee CH, Hsu CL, Wang JT, Wang JY, Yu CJ, i in. Clinical characteristics and prognosis of nontuberculous mycobacterial lung disease with different radiographic patterns. *Lung*. 2011;189(6):467–74.
 141. Crump JA, Van Ingen J, Morrissey AB, Boeree MJ, Mavura DR, Swai B, i in. Invasive disease caused by nontuberculous mycobacteria, Tanzania. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(1):53–5.
 142. Thomson RM YW. When and how to treat pulmonary non-tuberculous mycobacterial diseases. *Respirology*. 2008;14:12–26.
 143. van Ingen J, Hoefsloot W, Dekhuijzen PNR, Boeree MJ, van Soolingen D. The changing pattern of clinical *Mycobacterium avium* isolation in the Netherlands. *Int J Tuberc lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis*. 2010;14(9):1176–80.
 144. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, i in. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). T. 72, *Thorax*. 2017. s. ii1–64.
 145. Schmidt CW. Erratum: „Linking TB and the Environment: An overlooked mitigation strategy” (*Environmental Health Perspectives* (2008) vol. 116 (11) (A478-A485)). *Environ Health Perspect*. 2008;116(12):A478-85.
 146. Griffith DE, Aksamit TR. Bronchiectasis and Nontuberculous Mycobacterial Disease. *Clin Chest Med*. 2012;33(2):283–95.
 147. Andréjak C, Nielsen R, Thomsen V, Duhaut P, Sørensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax*. 2013;68(3):256–62.
 148. Brode SK, Campitelli MA, Kwong JC, Lu H, Marchand-Austin A, Gershon AS, i in. The risk of mycobacterial infections associated with inhaled corticosteroid use. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700037.
 149. Marras TK, Campitelli MA, Kwong JC, Lu H, Brode SK, Marchand-Austin A, i in. Risk of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease with obstructive lung disease. *Eur Respir J*. 2016;48(3):928–31.
 150. Brode SK, Jamieson FB, Ng R, Campitelli MA, Kwong JC, Paterson JM, i in. Risk of mycobacterial infections associated with rheumatoid arthritis in Ontario, Canada. *Chest*. 2014;146(3):563–72.
 151. Yeo PM, Lee SX, Tan YE, Sng LH, Ang CC. Epidemiology, risk factors, and outcomes of adult cutaneous non-tuberculous mycobacterial infection over a 10-year period in Singapore. *Int J Dermatol*. 2019;58(6):679–87.
 152. Gommans E.P.A.T., Even P., Linssen C.F.M., Van Dessel H., Van Haren E., De Vries G.J., Dingemans M.C. A., Kotz D. RGGU. Risk factors for mortality in patients with pulmonary infections with non-tuberculous mycobacteria: A retrospective cohort study. *Respir Med*. 2015;109(1):137–45.
 153. Macallan DC. Malnutrition in tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999;34(2):153–7.
 154. Frediani JK, Sanikidze E, Kipiani M, Tukvadze N, Hebbar G, Ramakrishnan U, i in. Macronutrient intake and body composition changes during anti-tuberculosis therapy in adults. *Clin Nutr*. 2016;35(1):205–12.
 155. Portillo K, Morera J. Nutritional status and eating disorders: Neglected risks factor for nontuberculous mycobacterial lung disease? *Med Hypotheses*. 2012;78(1):39–41.

156. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Quiñonez F, Bazavilvazo N, Aguilar A. A cholesterol-rich diet accelerates bacteriologic sterilization in pulmonary tuberculosis. *Chest*. 2005;127(2):643–51.
157. Leung CC, Lam TH, Chan WM, Yew WW, Ho KS, Leung G, i in. Lower Risk of Tuberculosis in Obesity. *Arch Intern Med*. 2007;167(12):1297.
158. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of Human Pulmonary Infection with Nontuberculous Mycobacteria. *Clin Chest Med*. 2015;36(1):13–34.
159. Zweijpfenning SMH, Ingen J Van, Hoefsloot W. Geographic Distribution of Nontuberculous Mycobacteria Isolated from Clinical Specimens: A Systematic Review. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(3):336–42.
160. Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, Guide S V., Ding L, Shea Y, i in. Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(10):1066–74.
161. Lee MR, Yang CY, Shu CC, Lin CK, Wen YF, Lee SW, i in. Factors associated with subsequent nontuberculous mycobacterial lung disease in patients with a single sputum isolate on initial examination. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(3):250.e1-250.e7.
162. Chan ED, Iseman MD. Underlying host risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(1):110–23.
163. Iseman MD, Buschman DL, Ackerson LM. Pectus excavatum and scoliosis: Thoracic anomalies associated with pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium* complex. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(4):914–6.
164. Baker M, Das D, Venugopal K, Howden-Chapman P. Tuberculosis associated with household crowding in a developed country. *J Epidemiol Community Health*. 2008;62(8):715–21.
165. Van Lettow M, Kumwenda JJ, Harries AD, Whalen CC, Taha TE, Kumwenda N, i in. Malnutrition and the severity of lung disease in adults with pulmonary tuberculosis in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(2):211–7.
166. Ernst R. Indirect costs and cost-effectiveness analysis. *Value Heal*. 2006;9(4):253–61.
167. Sousa P, Oliveira A, Gomes M, Gaio AR, Duarte R. Longitudinal clustering of tuberculosis incidence and predictors for the time profiles: the impact of HIV. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1027–32.
168. Robbins CS, Franco F, Mouded M, Cernadas M, Shapiro SD. Cigarette Smoke Exposure Impairs Dendritic Cell Maturation and T Cell Proliferation in Thoracic Lymph Nodes of Mice. *J Immunol*. 2008;180(10):6623–8.
169. Lonnroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *Int J Epidemiol*. 2010;39(1):149–55.
170. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and Illicit Drug Use: Review and Update. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):72–82.
171. Figueroa-Munoz JI, Ramon-Pardo P. Tuberculosis control in vulnerable groups. T. 86, Bulletin of the World Health Organization. 2008. s. 733–5.
172. Tanaka E, Amitani R, Niimi A, Suzuki K, Murayama T, Kuze F. Yield of computed tomography and bronchoscopy for the diagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(6):2041–6.
173. Jeong YJ, Lee KS, Koh WJ, Han J, Kim TS, Kwon OJ. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent patients: Comparison of thin-section CT and histopathologic findings. *Radiology*. 2004;231(3):880–6.
174. Koh WJ, Kyung SL, Jung Kwon OJK, Yeon JJ, Kwak SH, Tae SK. Bilateral bronchiectasis and bronchiolitis at thin-section CT: Diagnostic implications in nontuberculous mycobacterial pulmonary infection. T. 235, *Radiology*. 2005. s. 282–8.

175. O'Toole RF, Shukla SD, Walters EH. TB meets COPD: An emerging global co-morbidity in human lung disease. *Tuberculosis*. 2015;95(6):659–63.
176. Sarkar M, Srinivasa, Madabhavi I, Kumar K. Tuberculosis associated chronic obstructive pulmonary disease. *T. 11, Clinical Respiratory Journal*. 2017. s. 285–95.
177. Inghammar M, Ekbom A, Engström G, Ljungberg B, Romanus V, Löfdahl CG, i in. COPD and the risk of tuberculosis - a population-based cohort study. *PLoS One*. 2010;5(4):e10138.
178. Koh WJ, Moon SM, Kim SY, Woo MA, Kim S, Jhun BW, i in. Outcomes of *Mycobacterium avium* complex lung disease based on clinical phenotype. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1–11.
179. Huang CT, Tsai YJ, Wu HD, Wang JY, Yu CJ, Lee LN, i in. Impact of non-tuberculous mycobacteria on pulmonary function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(4):539–45.
180. Dheda K, Booth H, Huggett JF, Johnson MA, Zumla A, Rook GAW. Lung Remodeling in Pulmonary Tuberculosis. *J Infect Dis*. 2005;192(7):1201–9.
181. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology*. 2010;15(4):623–8.
182. Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax*. 2000;55(1):32–8.
183. Rodríguez-Roisin R. The airway pathophysiology of COPD: Implications for treatment. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2005;2(2):253–62.
184. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2355.
185. Hojo M, Iikura M, Hirano S, Sugiyama H, Kobayashi N, Kudo K. Increased risk of nontuberculous mycobacterial infection in asthmatic patients using long-term inhaled corticosteroid therapy. *Respirology*. 2012;17(1):185–90.
186. Ernst P, Gonzalez A V., Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. lipiec 2007;176(2):162–6.
187. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2008;300(20):2407–16.
188. Singh S, Amin A V., Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2009;169(3):219–29.
189. O'Byrne PM, Pedersen S, Carlsson LG, Radner F, Thorén A, Peterson S, i in. Risks of pneumonia in patients with asthma taking inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(5):589–95.
190. Fritscher LG, Marras TK, Bradi AC, Fritscher CC, Balter MS, Chapman KR. Nontuberculous mycobacterial infection as a cause of difficult-to-control asthma: A case-control study. *Chest*. 2011;139(1):23–7.
191. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data WHO. 2015.
192. Alberg AJ, Brock M V., Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 SUPPL):e1S–e29S.
193. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer*. 2001;31(2–3):139–48.
194. Doll R, Hill AB. Lung Cancer And Other Causes Of Death In Relation To Smoking A

- Second Report On The Mortality Of British Doctors. *Br Med J*. listopad 1956;2(5001):1071.
195. Jha P, Jacob B, Gajalakshmi V, Gupta PC, Dhingra N, Kumar R, i in. A nationally representative case-control study of smoking and death in India. *N Engl J Med*. marzec 2008;358(11):1137–47.
 196. Davies PDO, Yew WW, Ganguly D, Davidow AL, Reichman LB, Dheda K, i in. Smoking and tuberculosis: The epidemiological association and immunopathogenesis. T. 100, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2006. s. 291–8.
 197. Slama K, Chiang CY, Enarson DA, Hassmiller K, Fanning A, Gupta P, i in. Tobacco and tuberculosis: A qualitative systematic review and meta-analysis. T. 11, *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2007. s. 1049–61.
 198. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Novotny TE, redaktor. *PLoS Med*. 2007;4(1):0173–89.
 199. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of Tuberculosis From Exposure to Tobacco Smoke. *Arch Intern Med*. 2007;167(4):335.
 200. Patra J, Bhatia M, Suraweera W, Morris SK, Patra C, Gupta PC, i in. Exposure to Second-Hand Smoke and the Risk of Tuberculosis in Children and Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of 18 Observational Studies. Pai M, redaktor. *PLoS Med*. 2015;12(6):e1001835.
 201. Lönnroth K, Castro KG, Chakaya JM, Chauhan LS, Floyd K, Glaziou P, i in. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. *Lancet*. 2010;375(9728):1814–29.
 202. Lewis, J. G., Chamberlain DA. Alcohol consumption and smoking habits in male patients with pulmonary tuberculosis. *Br J Prev Soc Med*. lipiec 1963;17(3):149–52.
 203. Thu K, Hayes M, Miles S, Tierney L, Foy A. Marijuana „bong” smoking and tuberculosis. *Intern Med J*. 2013;43(4):456–8.
 204. Rehm J, Room R, Graham K, Monteiro M, Gmel G, Sempos CT. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: An overview. *Addiction*. 2003;98(9):1209–28.
 205. Rehm J, Room R, Monteiro M, Gmel G, Graham K, Rehn N, i in. Alcohol as a risk factor for global burden of disease. *Eur Addict Res*. 2003;9(4):157–64.
 206. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SRM, Tymeson HD, i in. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10152):1015–35.
 207. Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8(1):289.
 208. Francisco J, Oliveira O, Felgueiras Ó, Gaio AR, Duarte R. How much is too much alcohol in tuberculosis? T. 49, *European Respiratory Journal*. 2017. s. 1601468.
 209. Meadows GG, Wallendal M, Kosugi A, Wunderlich J, Singer DS. Ethanol Induces Marked Changes in Lymphocyte Populations and Natural Killer Cell Activity in Mice. *Alcohol Clin Exp Res*. 1992;16(3):474–9.
 210. Lundy J, Raaf JH, Deakins S, Wanebo HJ, Jacobs DA, Lee T, i in. The acute and chronic effects of alcohol on the human immune system. *Surg Gynecol Obstet*. 1975;141(2):212–8.
 211. Cook RT. Alcohol abuse, alcoholism, and damage to the immune system - A review. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22(9):1927–42.
 212. Spinozzi F, Bertotto A, Rondoni F, Gerli R, Scalise F, Grignani F. T-lymphocyte activation pathways in alcoholic liver disease. *Immunology*. 1991;73(2):140–6.

213. Ness KJ, Fan J, Wilke WW, Coleman RA, Cook RT, Schlueter AJ. Chronic Ethanol Consumption Decreases Murine Langerhans Cell Numbers and Delays Migration of Langerhans Cells as Well as Dermal Dendritic Cells. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32(4):657–68.
214. Zhang Z, Pang Y, Wang Y, Cohen C, Zhao Y, Liu C. Differences in risk factors and drug susceptibility between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* lung diseases in China. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(5):491–5.
215. Mason CM, Dobard E, Zhang P, Nelson S. Alcohol Exacerbates Murine Pulmonary Tuberculosis. *Infect Immun.* 2004;72(5):2556–63.
216. Maliwan N, Zvetina JR. Clinical features and follow up of 302 patients with *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: A 50 year experience. *Postgrad Med J.* 1 sierpień 2005;81(958):530–3.
217. World Health Organization. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva; 2018. 121 s.
218. Kwan C, Ernst JD. HIV and tuberculosis: A deadly human syndemic. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(2):351–76.
219. World Health Organisation. Tuberculosis: Key Facts. Who. 2020.
220. Moir S, Chun T-W, Fauci AS. Pathogenic Mechanisms of HIV Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2011;6(1):223–48.
221. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How Soon after Infection with HIV Does the Risk of Tuberculosis Start to Increase? A Retrospective Cohort Study in South African Gold Miners. *J Infect Dis.* 2005;191(2):150–8.
222. Geldmacher C, Schuetz A, Ngwenyama N, Casazza JP, Sanga E, Saathoff E, i in. Early Depletion of *Mycobacterium tuberculosis* –Specific T Helper 1 Cell Responses after HIV-1 Infection. *J Infect Dis.* 2008;198(11):1590–8.
223. Behar SM. Antigen-Specific CD8⁺ T Cells and Protective Immunity to Tuberculosis. W: *Advances in experimental medicine and biology.* 2013. s. 141–63.
224. Nunes-Alves C, Booty MG, Carpenter SM, Jayaraman P, Rothchild AC, Behar SM. In search of a new paradigm for protective immunity to TB. T. 12, *Nature Reviews Microbiology.* 2014. s. 289–99.
225. Haas A, Zimmermann K, Oxenius A. Antigen-Dependent and -Independent Mechanisms of T and B Cell Hyperactivation during Chronic HIV-1 Infection. *J Virol.* 2011;85(23):12102–13.
226. Procop GW. HIV and mycobacteria. *Semin Diagn Pathol.* 2017;34(4):332–9.
227. Ghoncheh M, Mahdavifar N, Darvishi E, Salehiniya H. Epidemiology, incidence and mortality of breast cancer in Asia. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2016;17:47–52.
228. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *A Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34.
229. Holland T, Fowler VG, Shelburne SA. Invasive gram-positive bacterial infection in cancer patients. *Clin Infect Dis.* 2014;59(suppl_5):S331–4.
230. Chen YM, Lin CH, Chen HH, Chao WC, Chen DY, Lin CC, i in. Risk of mycobacterial disease among cancer patients: A population-based cohort study in a TB endemic area. *Cancer Epidemiol.* 2019;59:64–70.
231. Ruslami R, Aarnoutse RE, Alisjahbana B, Van Der Ven AJAM, Van Crevel R. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care. *Trop Med Int Heal.* 2010;15(11):1289–99.
232. World Health Organisation. Global report on diabetes. *Global Report on Diabetes.* 2018.
233. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. Williams B, redaktor. *PLoS Med.*

- 2008;5(7):1091–101.
234. Lönnroth K, Roglic G, Harries AD. Improving tuberculosis prevention and care through addressing the global diabetes epidemic: From evidence to policy and practice. T. 2, The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2014. s. 730–9.
 235. Webb EA, Hesselning AC, Schaaf HS, Gie RP, Lombard CJ, Spitaels A, i in. High prevalence of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13(7):868–74.
 236. Ronacher K, Joosten SA, van Crevel R, Dockrell HM, Walzl G, Ottenhoff THM. Acquired immunodeficiencies and tuberculosis: Focus on HIV/AIDS and diabetes mellitus. Immunol Rev. 2015;264(1):121–37.
 237. Tack CJ, Stienstra R, Joosten LAB, Netea MG. Inflammation links excess fat to insulin resistance: The role of the interleukin-1 family. Immunol Rev. 2012;249(1):239–52.
 238. Hand WL, Hand DL, Vasquez Y. Increased polymorphonuclear leukocyte respiratory burst function in type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2007;76(1):44–50.
 239. Lecube A, Pachón G, Petriz J, Hernández C, Simó R. Phagocytic activity is impaired in type 2 diabetes mellitus and increases after metabolic improvement. Sesti G, redaktor. PLoS One. 2011;6(8):e23366.
 240. Li P, Lu M, Nguyen MTA, Bae EJ, Chapman J, Feng D, i in. Functional heterogeneity of CD11c-positive adipose tissue macrophages in diet-induced obese mice. J Biol Chem. 2010;285(20):15333–45.
 241. Martinez N, Kornfeld H. Diabetes and immunity to tuberculosis. Eur J Immunol. 2014;44(3):617–26.
 242. Shitrit D, Peled N, Bishara J, Priess R, Pitlik S, Samra Z, i in. Clinical and radiological features of Mycobacterium kansasii infection and Mycobacterium simiae infection. Respir Med. 1 listopad 2008;102(11):1598–603.
 243. Gajweski P, Szczeklik A. Interna Szczeklika 2016. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2019.
 244. Halezeroğlu S, Okur E. Thoracic surgery for haemoptysis in the context of tuberculosis: What is the best management approach? J Thorac Dis. 2014;6(3):182–5.
 245. Geldmacher H, Taube C, Kroeger C, Magnussen H, Kirsten DK. Assessment of lymph node tuberculosis in Northern Germany: A clinical review. Chest. 2002;121(4):1177–82.
 246. Engin G, Acunaş B, Acunaş G, Tunaci M. Imaging of extrapulmonary tuberculosis. Radiographics. 2000;20(2):471–88.
 247. De Francesco Daher E, Da Silva GB, Guardão Barros EJ. Review: Renal tuberculosis in the modern era. T. 88, American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2013. s. 54–64.
 248. Schirmer P, Renault CA, Holodniy M. Is spinal tuberculosis contagious? Int J Infect Dis. 2010;14(8):e659–66.
 249. Casanas B, Holt D, Kynaston K. Central nervous system tuberculosis. W: Global Virology II - HIV and NeuroAIDS. Makerere University Medical School; 2017. s. 659–74.
 250. Guirat A, Koubaa M, Mzali R, Abid B, Ellouz S, Affes N, i in. La tuberculose péritonéale. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011;35(1):60–9.
 251. Yavuz A, Buluş H, Aydın A, Coşkun A. Pancreatic tuberculosis mimicking inoperable pancreatic cancer. Turkish J Gastroenterol. 2012;23(1):95–7.
 252. Akhan O, Pringot J. Imaging of abdominal tuberculosis. Eur Radiol. 2002;12(2):312–23.
 253. Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG. Update: The radiographic features of pulmonary tuberculosis. Am J Roentgenol. marzec 1986;146(3):497–506.
 254. McAdams HP, Erasmus J, Winter JA. Radiologic manifestations of pulmonary

- tuberculosis. *Radiol Clin North Am.* 1995;33(4):655–78.
255. Andreu J, Cáceres J, Pallisa E, Martinez-Rodriguez M. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiol.* 2004;51(2):139–49.
 256. Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: A Radiologic Review. *RadioGraphics.* 2007;27(5):1255–73.
 257. Martinez S, McAdams HP, Batchu CS. The Many Faces of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection. *Am J Roentgenol.* 2007;189(1):177–86.
 258. WT M. Spectrum of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Radiology.* 1994;191:343–50.
 259. Erasmus JJ, McAdams HP, Farrell MA, Patz EF. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infection: Radiologic manifestations. *Radiographics.* 1999;19(6):1487–503.
 260. Wassilew N, Hoffmann H, Andrejak C, Lange C. Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria. *Respiration.* 2016;91(5):386–402.
 261. Christensen EE, Dietz G, Ahn CH, Chapman JS, Murry RC, Anderson J, i in. Initial roentgenographic manifestations of pulmonary Mycobacterium Tuberculosis, M kansasii, and M intracellulare infections. *Chest.* 1981;80(2):132–6.
 262. Levin DL. Radiology of pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare complex. T. 23, *Clinics in Chest Medicine.* 2002. s. 603–12.
 263. Szarapińska-Kwaszewska J. Diagnostyka gruźlicy i mykobakterioz. W: Diagnostyka bakteriologiczna Szewczyk EM. Warszawa: PWN; 2005. s. 269–79.
 264. Pendzich J, Maksymowicz-Mazur W, Kozielski J, Wilińska E, Szturmowicz M. Postępy we współczesnej diagnostyce laboratoryjnej gruźlicy Progress in contemporary tuberculosis laboratory diagnostics. *Pneumonol Alergol Pol.* 2010;47(2):138–47.
 265. Pai M, Ramsay A, O'Brien R. Evidence-based tuberculosis diagnosis. *PLoS Med.* 2008;5(7):1043–9.
 266. Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. T. 387, *The Lancet.* 2016. s. 1211–26.
 267. Pirzadeh H, Shanian S, Hamou-Lhadj A, Mehrabian A. The concept of stratified sampling of execution traces. *IEEE Int Conf Progr Compr.* 2011;3:225–6.
 268. Moczko J., Brękorowicz G.H. TR. Statystyka w badaniach medycznych. Warszawa: PWN; 1998.
 269. Bradley AP. The use of the area under the ROC curve in the evaluation of machine learning algorithms. *Pattern Recognit.* 1997;30(7):1145–59.
 270. red. McClatchey KD. *Clinical Laboratory Medicine.* Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2002. 115 s.
 271. Haranczyk G. Krzywe ROC, czyli ocena jakości klasyfikatora i poszukiwanie optymalnego punktu odcięcia. *Statsoft.* 2010.
 272. Ruuska S, Hämäläinen W, Kajava S, Mughal M, Matilainen P, Mononen J. Evaluation of the confusion matrix method in the validation of an automated system for measuring feeding behaviour of cattle. *Behav Processes.* 2018;148(1):56–62.
 273. V.Stehman S. Selecting and interpreting measures of thematic classification accurac. *Remote Sens Environ.* 1997;62(1):77–89.
 274. Lundberg SM, Lee SI. A unified approach to interpreting model predictions. *Adv Neural Inf Process Syst.* 2017;12:4766–75.
 275. Schiff HF, Jones S, Achaiah A, Pereira A, Stait G, Green B. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens: seven year experience in a UK hospital. *Sci Rep.* 2019;9(1):6–11.
 276. Lee H, Myung W, Koh WJ, Moon SM, Jhun BW. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infection, South Korea, 2007-2016. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(3):569–72.

277. Gerogianni I, Papala M, Kostikas K, Petinaki E, Gourgoulisanis KI. Epidemiology and clinical significance of mycobacterial respiratory infections in Central Greece. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(7):807–12.
278. Hermansen TS, Ravn P, Svensson E, Lillebaek T. Nontuberculous mycobacteria in Denmark, incidence and clinical importance during the last quarter-century. *Sci Rep*. 2017;7(1):6696.
279. Jankovic M, Sabol I, Zmak L, Katalinic Jankovic V, Jakopovic M, Obrovac M, i in. Microbiological criteria in non-Tuberculous mycobacteria pulmonary disease: A tool for diagnosis and epidemiology. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(7):934–40.
280. Thomson R, Tolson C, Huygens F, Hargreaves M. Strain variation amongst clinical and potable water isolates of *M. kansasii* using automated repetitive unit PCR. *Int J Med Microbiol*. 2014;304(3–4):484–9.
281. Halstrom S, Price P, Thomson R. Review: Environmental mycobacteria as a cause of human infection. *Int J Mycobacteriology*. 2015;4(2):81–91.
282. Ling F, Whitaker R, LeChevallier MW, Liu WT. Drinking water microbiome assembly induced by water stagnation. *ISME J*. 2018;12(6):1520–31.
283. Loret JF, Dumoutier N. Non-tuberculous mycobacteria in drinking water systems: A review of prevalence data and control means. *Int J Hyg Environ Health*. 2019;222(4):628–34.
284. Lee SJ, Ryu YJ, Lee JH, Chang JH, Shim SS. The Impact of Low Subcutaneous Fat in Patients with Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Lung*. 2014;192(3):395–401.
285. Kone B, Sarro YS, Maiga M, Sanogo M, Somboro AM, Diarra B, i in. Clinical characteristics of non-tuberculous mycobacterial pulmonary infections in Bamako, Mali. *Epidemiol Infect*. 2018;146(3):354–8.
286. Marras TK, Daley CL. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. T. 23, *Clinics in Chest Medicine*. 2002. s. 553–67.
287. Chan ED, Iseman MD. Slender, Older Women Appear to Be More Susceptible to Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Gend Med*. 2010;7(1):5–18.
288. Dailloux M, Abalain ML, Laurain C, Lebrun L, Loos-Ayav C, Lozniewski A, i in. Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients. *Eur Respir J*. 2006;28(6):1211–5.
289. Struktura ludności w Polsce [cytowane 8 czerwiec 2020]. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/struktura-ludnosci,16,1.html>.
290. Spaulding AB, Lai YL, Zelazny AM, Olivier KN, Kadri SS, Rebecca Prevots D, i in. Geographic distribution of nontuberculous mycobacterial species identified among clinical isolates in the United States, 2009–2013. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(11):1655–61.
291. Modrá H, Ulmann V, Caha J, Hübelová D, Konečný O, Svobodová J, i in. Socio-economic and environmental factors related to spatial differences in human non-tuberculous mycobacterial diseases in the Czech Republic. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(20):3–19.
292. Corbett EL, Hay M, Churchyard GJ, Herselman P, Clayton T, Williams BG, i in. *Mycobacterium kansasii* and *M. scrofulaceum* isolates from HIV-negative South African gold miners: Incidence, clinical significance and radiology. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(6):501–7.
293. Jones MM, Winthrop KL, Nelson SD, Duvall SL, Patterson O V., Nechodom KE, i in. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections in the U.S. Veterans Health Administration. *PLoS One*. 1 czerwiec 2018;13(6).
294. Blanc P, Dutronc H, Peuchant O, Dauchy FA, Cazanave C, Neau D, i in. Nontuberculous

- Mycobacterial infections in a French Hospital: A12-year retrospective study. PLoS One. 1 grudzień 2016;11(12).
295. Lipner EM, Knox D, French J, Rudman J, Strong M, Crooks JL. A geospatial epidemiologic analysis of nontuberculous mycobacterial infection: An ecological study in Colorado. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(10):1523–32.
 296. Brode SK, Marchand-Austin A, Jamieson FB, Marras TK. Pulmonary versus nonpulmonary nontuberculous mycobacteria, Ontario, Canada. *Emerg Infect Dis*. 1 listopad 2017;23(11):1898–901.
 297. Buser GL, Laidler MR, Cassidy PM, Moulton-Meissner H, Beldavs ZG, Cieslak PR. Outbreak of nontuberculous mycobacteria joint prosthesis infections, Oregon, USA, 2010–2016. *Emerg Infect Dis*. 1 maj 2019;25(5):849–55.
 298. Bakula Z, Brzostek A, Borówka P, Zaczek A, Szulc-Kiełbik I, Podpora A, i in. Molecular typing of *Mycobacterium kansasii* using pulsed-field gel electrophoresis and a newly designed variable-number tandem repeat analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–11.
 299. E.P.A.T.GommansA.P.EvenaC.F.M.Linssenb;H.van DesselbE.van HarencG.J.de VriesdA.M.C.DingemansaD.KotzeG.G.U.Rohdea. Risk factors for mortality in patients with pulmonary infections with non-tuberculous mycobacteria: A retrospective cohort study. *Respir Med*. 2015;109(1):137–45.
 300. Koh W-J. Pulmonary TB and NTM lung disease: Comparison of characteristics in patients with AFB smear-positive sputum. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(9):1001–7.
 301. Kendall BA, Varley CD, Hedberg K, Cassidy PM, Winthrop KL. Isolation of non-tuberculous mycobacteria from the sputum of patients with active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(5):654–6.
 302. Wyrostkiewicz D, Szturmowicz M, Bartoszek I, Siemion-Szcześniak I, Jakubowska L, Augustynowicz-Kopeć E, i in. Nontuberculous mycobacterial lung disease in a patient with COPD and bronchiectasis, with radiological signs of lung tumor. *Adv Respir Med*. 2018;86(1):17–22.
 303. World Health Organization 2019. Global tuberculosis report 2019. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;39(3):383–91.
 304. Winburn B, Sharman T. Pathophysiology. W: *Atypical Mycobacterial Disease*. StatPearls Publishing; 2020. s. 1–8.
 305. Cichońska M, Maciąg D, Zboina B, Bąk D, Orek MB. Wybrane czynniki ryzyka gruźlicy prątkującej. W: *Zdrowie i dobrostan 1/2013*. 2013. s. 33–65.
 306. D'Arminio Monforte A, Vago L, Gori A, Antinori S, Franzetti F, Antonacci CM, i in. Clinical diagnosis of mycobacterial diseases versus autopsy findings in 350 patients with AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15(6):453–8.
 307. El Chaer F, Harris N, El Sahly H, Hemmige V, Martinez Blanco E, Woc-Colburn L. *Mycobacterium avium* complex-associated cholecystitis in AIDS patient: a case description and review of literature. *Int J STD AIDS*. 1 listopad 2016;27(13):1218–22.
 308. Furukawa Y, Hamada H, Kamikawaji K, Unoki T, Inoue H, Tashiro Y, i in. Successful treatment of an AIDS patient with prolonged *Mycobacterium avium* bacteremia, high HIV RNA, HBV infection, Kaposi's sarcoma and cytomegalovirus retinitis. *J Infect Chemother*. 1 luty 2020;26(2):279–81.
 309. Parczewski M, Bociąga-Jasik M, Inglot M, Mularska E, Witak-Jędra M. *Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV*. Warszawa–Szczecin: Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS; 2019.
 310. Cai R tian, Yu F xue, Tao Z, Qian X qin, Chen J, Lu H zhou. Routinely detected indicators in plasma have a predictive effect on the identification of HIV-infected patients with non-tuberculous mycobacterial and tuberculous infections. *Infect Dis Poverty*. 2017;6(1):132.

311. Davis P.D.O., Lavani A. TM. Gruźlica. Podręcznik klinicysty. Boca Raton: MediPage; 2016.
312. Devarbhavi H. Antituberculous drug-induced liver injury: current perspective. T. 32, Tropical gastroenterology : official journal of the Digestive Diseases Foundation. 2011. s. 167–74.
313. Korzeniewska-Kosela M. Gruźlica– ważny problem zdrowotny. Przew Lek. 2002;5(5):27–39.
314. Brener ZZ, Zhuravenko I, Bergman M. Acute kidney injury in a patient with nontuberculous mycobacterial infections: A case report. Cases J. 2009;2(1):83.
315. P. G. Ocena czynności nerek w przewlekłej chorobie alkoholowej na podstawie stężeń kreatyniny i mocznika. Forum Med Rodz. 2017;11(5):230–6.
316. Bakula Z, Kościuch J, Safianowska A, Proboszcz M, Bielecki J, van Ingen J, i in. Clinical, radiological and molecular features of *Mycobacterium kansasii* pulmonary disease. Respir Med. 2018;139:91–100.
317. Evans AJ, Crisp AJ, Hubbard RB, Colville A, Evans SA, Johnston IDA. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection: Comparison of radiological appearances with pulmonary tuberculosis. Thorax. 1996;51(12):1243–7.
318. Christensen EE, Dietz GW, Ahn CH, Chapman JS, Murry RC, Hurst GA. Radiographic manifestations of pulmonary *Mycobacterium kansasii* infections. Am J Roentgenol. 23 listopad 1978;131(6):985–93.
319. Shitrit D, Baum GL, Priess R, Lavy A, Shitrit ABG, Raz M, i in. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection in Israel, 1999-2004: Clinical features, drug susceptibility, and outcome. Chest. 2006;129(3):771–6.
320. Moon SM, Park HY, Jeon K, Kim SY, Chung MJ, Huh HJ, i in. Clinical significance of *Mycobacterium kansasii* isolates from respiratory specimens. PLoS One. 2015;10(10):e0139621.
321. Mortazavi Z, Bahrmand A, Sakhaee F, Doust RH, Vaziri F, Siadat SD, i in. Evaluating the clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory samples in Iran: An often overlooked disease. Infect Drug Resist. 2019;12:1917–27.
322. Koh W-J, Kwon OJ, Lee KS. Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Diseases in Immunocompetent Patients. Korean J Radiol. 2002;3(9):145–57.
323. Kim C, Park SH, Oh SY, Kim S-S, Jo K-W, Shim TS, i in. Comparison of chest CT findings in nontuberculous mycobacterial diseases vs. *Mycobacterium tuberculosis* lung disease in HIV-negative patients with cavities. PLoS One. 2017;12(3):1–16.
324. Corbett EL, Blumberg L, Churchyard GJ, Moloi N, Mallory K, Clayton T, i in. Nontuberculous mycobacteria: Defining disease in a prospective cohort of South African miners. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(1):15–21.
325. Shao Y, Chen C, Song H, Li G, Liu Q, Li Y, i in. The Epidemiology and Geographic Distribution of Nontuberculous Mycobacteria Clinical Isolates from Sputum Samples in the Eastern Region of China. Johnson C, redaktor. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(3):1–10.
326. Mertaniasih N, Kusumaningrum D, Koendhori E, Soedarsono, Kusmiati T, Dewi DSS. Nontuberculous mycobacterial species and *Mycobacterium tuberculosis* complex coinfection in patients with pulmonary tuberculosis in Dr. Soetomo Hospital, Surabaya, Indonesia. Int J Mycobacteriology. 2017;6(1):9.
327. Tortoli E, Fedrizzi T, Meehan CJ, Trovato A, Grottola A, Giacobazzi E, i in. The new phylogeny of the genus *Mycobacterium*: The old and the news. Infect Genet Evol. 2017;56:19–25.
328. Chou MP, Clements ACA, Thomson RM. A spatial epidemiological analysis of nontuberculous mycobacterial infections in Queensland, Australia. BMC Infect Dis.

- 2014;14(1):279.
329. Cowman S, Burns K, Benson S, Wilson R, Loebinger MR. The antimicrobial susceptibility of non-tuberculous mycobacteria. *J Infect.* 2016;72(3):324–31.
 330. Wang HX, Yue J, Han M, Yang JH, Gao RL, Jing LJ, i in. Nontuberculous mycobacteria: Susceptibility pattern and prevalence rate in Shanghai from 2005 to 2008. *Chin Med J (Engl).* 2010;123(2):184–7.
 331. Cox HS, McDermid C, Azevedo V, Muller O, Coetzee D, Simpson J, i in. Epidemic levels of drug resistant tuberculosis (MDR and XDR-TB) in a high HIV prevalence setting in Khayelitsha, South Africa. *PLoS One.* 2010;5(11):e13901.
 332. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019 [cytowane 8 czerwiec 2020]. Dostęp https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2019-20_Mar_2019.pdf.
 333. Schön T, Chryssanthou E. Minimum inhibitory concentration distributions for *Mycobacterium avium* complex—towards evidence-based susceptibility breakpoints. *Int J Infect Dis.* 2017;55:122–4.
 334. Schildkraut JA, Pennings LJ, Ruth MM, De Brouwer APM, Wertheim HF, Hoefsloot W, i in. The differential effect of clarithromycin and azithromycin on induction of macrolide resistance in *Mycobacterium abscessus*. *Future Microbiol.* 2019;14(9):749–55.
 335. Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(3):545–82.
 336. Philley J V., DeGroote MA, Honda JR, Chan MM, Kasperbauer S, Walter ND, i in. Treatment of Non-Tuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2016;8(4):275–96.
 337. Czarkowski M.P., Cieleba E., Staszewska-Jakubik E. KB. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2017 roku. *Biul Nar Inst Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Hig.* 2018;
 338. Czarkowski M.P., Cieleba E., Staszewska-Jakubik E. KB. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2016 roku. *Biul Nar Inst Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Hig.* 2017;
 339. Czarkowski M.P., Cieleba E., Staszewska-Jakubik E. KB. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2013 roku. *Biul Nar Inst Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Hig.* 2014;
 340. Czarkowski M.P., Cieleba E., Staszewska-Jakubik E. KB. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2015 roku. *Biul Nar Inst Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Hig.* 2016;
 341. Czarkowski M.P., Cieleba E., Kondej B. SE. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2013 roku. *Biul Nar Inst Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Hig.* 2014;
 342. Czarkowski M.P., Cieleba E., Staszewska-Jakubik E. KB. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2012 roku. *Biul Nar Inst Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Hig.* 2013;
 343. Czarkowski M.P., Cieleba E., Staszewska-Jakubik E. KB. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2011 roku. *Biul Nar Inst Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Hig.* 2012;
 344. Czarkowski M.P., Cieleba E., Staszewska-Jakubik E. KB. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2010 roku. *Biul Nar Inst Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Hig.* 2011;
 345. Czarkowski M.P., Cieleba E., Staszewska-Jakubik E. KB. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2008 roku. *Biul Nar Inst Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Hig.* 2009;
 346. Czarkowski M.P., Cieleba E., Staszewska-Jakubik E. KB. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2007 roku. *Biul Nar Inst Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Hig.* 2008;
 347. Czarkowski M.P., Cieleba E., Staszewska-Jakubik E. KB. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2006 roku. *Biul Nar Inst Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Hig.* 2007;

10. SPISY TABEL, WYKRESÓW I RYCIN

NUMER I NAZWA TABELI	strona
Tabela 1. Chronologiczne odkrycia pierwszych gatunków rodzaju <i>Mycobacterium</i> w latach 1870 – 1974 za Barksadale L. [10]	9
Tabela 2. Liczba pacjentów z potwierdzoną mykobakteriozą (ICD 10 - A.31) na podstawie rocznych biuletynów „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” dostępnych na stronach NIZP-PZH z lat 2006-2018 [82,87,96,97,88–95] oraz liczba pacjentów z rozpoznaną lub podejrzaną	16
Tabela 3. Liczba pacjentów z potwierdzoną gruźlicą (ICD 10 - A15-A19) na podstawie rocznych biuletynów „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” dostępnych na stronach NIZP-PZH z lat 2006-2018 [82,87–97] oraz liczba pacjentów z rozpoznaną lub podejrzaną gruźlicą z danych uzyskanych z Narodowego Funduszu Zdrowia	17
Tabela 4. Normy i metodyka badań laboratoryjnych zgodna z danymi prezentowanymi na sprawozdaniach badań laboratoryjnych	45
Tabela 5. Liczba analizowanych pacjentów w latach 2006-2016 w podziale na grupy	49
Tabela 6. Struktura płci analizowanych pacjentów w podziale na grupy	50
Tabela 7. Wiek pacjentów w poszczególnych grupach badanych	51
Tabela 8. Masa ciała pacjentów w podziale na płeć i grupę pacjentów	52
Tabela 9. Rozkład liczby chorych zamieszkujących poszczególne typy miejscowości w grupach	53
Tabela 10. Rozkład rodzajów wykonywanych zawodów w poszczególnych grupach z podziałem na płeć	54
Tabela 11. Sytuacja zawodowa analizowanych pacjentów w poszczególnych grupach z podziałem na płeć	55
Tabela 12. Lokalizacja zmian chorobowych w poszczególnych grupach pacjentów i w podziale na płeć	57
Tabela 13. Rozpoznanie podstawowe pacjentów w poszczególnych grupach pacjentów z podziałem na płeć	58
Tabela 14. Rozpoznanie współistniejące u pacjentów w poszczególnych grupach	60
Tabela 15. Rozpoznanie chorób współistniejących dotyczących układu oddechowego wśród pacjentów poszczególnych grup i z podziałem na płeć	61
Tabela 16. Rozpoznanie chorób współistniejących dotyczące układu krążenia	62
Tabela 17. Pacjenci z zakażeniem wirusem HIV i wirusami zapalenia wątroby typu B i C	63
Tabela 18. Rozkład objawów, jakie zgłaszali pacjenci podczas przyjęcia do szpitala wśród pacjentów z mykobakteriozą i gruźlicą w podziale na płeć	64
Tabela 19. Czynniki ryzyka pacjentów w poszczególnych grupach z podziałem na płeć	66
Tabela 20. Liczba czynników ryzyka w poszczególnych grupach pacjentów	67
Tabela 21. Analiza czynników ryzyka dla pacjentów z izolacją i zakażeniem poszczególnym gatunkiem prątków niegruźliczych MOTT	68
Tabela 22. Wykładniki stanu zapalnego w grupach z podziałem na płeć	70
Tabela 23. Analiza wyników morfologii krwi obwodowej (liczba pacjentów)	71
Tabela 24. Aktywność aminotransferaz przy przyjęciu do szpitala oraz ich wzrost w trakcie hospitalizacji w podziale na grupy i płeć pacjentów	73
Tabela 25. Stężenie sodu i potasu podczas przyjęcia pacjenta do szpitala w grupach i z podziałem na płeć	73
Tabela 26. Rozkład zmian stężeń sodu i potasu podczas przyjęcia pacjenta do szpitala w grupach i z podziałem na płeć	74
Tabela 27. Rozkład zmian w badaniu gazometrycznym w poszczególnych grupach pacjentów i w podziale na płeć	75
Tabela 28. Rozkład lokalizacji zmian chorobowych w płucach w badaniu RTG w poszczególnych grupach pacjentów i z podziałem na płeć	77
Tabela 29. Analiza zmian węzłów chłonnych w płucach w badaniu RTG i TK klatki piersiowej w poszczególnych grupach pacjentów	78

Tabela 30. Rozkład zmian chorobowych w płucach w badaniu RTG w poszczególnych grupach pacjentów i z podziałem na płeć	79
Tabela 31. Rozkład zmian chorobowych opisanych podczas bronchofiberoskopii w poszczególnych grupach pacjentów i z podziałem na płeć	80
Tabela 32. Rozkład wyników bakterioskopii AFB w poszczególnych grupach pacjentów i z podziałem na płeć	82
Tabela 33. Rozkład wyników posiewów na podłożach stałych Löwensteina-Jensena (LJ) w poszczególnych grupach pacjentów i z podziałem na płeć	83
Tabela 34. Rozkład wyników posiewów na podłożach płynnych Middlebrooka w systemie BACTEC MGIT 960 BD w poszczególnych grupach pacjentów i z podziałem na płeć	84
Tabela 35. Rozkład wyników posiewów płwocin w poszczególnych grupach pacjentów i z podziałem na płeć	85
Tabela 36. Analiza wyników posiewów popłuczyn oskrzelowo-płucnych w poszczególnych grupach pacjentów	86
Tabela 37. Rozkład liczby wykonanych posiewów innego materiału niż płwocina i BAL	86
Tabela 38. Gatunki wyizolowanych prątków niegruźliczych MOTT	87
Tabela 39. Analiza gatunków wyizolowanych prątków niegruźliczych MOTT w poszczególnych grupach pacjentów	88
Tabela 40. Zestawienie izolacji 2 gatunków prątków MOTT od tego samego pacjenta	88
Tabela 41. Analiza lekooporności najliczniej izolowanych prątków MOTT	89
Tabela 42. Analiza lekooporności mniej licznie izolowanych prątków MOTT	91
Tabela 43. Analiza lekooporności <i>M. tuberculosis complex</i>	91
Tabela 44. Zestawienie przypadków, w których w czasie leczenia i / lub monitorowania pacjenta odnotowano zmian w lekowrażliwości szczepów prątków MOTT	92
Tabela 45. Rozkład podjętych decyzji terapeutycznych na podstawie informacji zawartych w kartach informacyjnych historii chorób pacjentów w grupach i w podziale na płeć	94
Tabela 46. Analiza informacji o efekcie leczenia na zakończenie hospitalizacji w grupach pacjentów i w podziale na płeć	95
Tabela 47. Hepatotosyczość w badanych grupach i w podziale na płeć	96
Tabela 48. Wyniki 10-krotnej walidacji krzyżowej modelu regresji logistycznej	98
Tabela 49. Fenotypy lekooporności najczęściej izolowanych szczepów prątków niegruźliczych	125

NUMER I TYTUŁ WYKRESU	Strona
Wykres 1. Parametry jakościowe o $p\text{-value} < 0.05$ wybrane do utworzenia modeli predykcyjnych	47
Wykres 2. Liczba pacjentów w kolejnych latach z poszczególnych grup pacjentów	49
Wykres 3. Struktura płci analizowanych pacjentów w podziale na grupy	50
Wykres 4. Wiek pacjentów z gruźlicą, izolacją i zakażeniem prątkami niegruźliczymi	51
Wykres 5. Masa ciała u kobiet i mężczyzn analizowanych pacjentów oraz poszczególnych grup pacjentów	52
Wykres 6. Miejsce zamieszkania pacjentów z podziałem na płeć	53
Wykres 7. Rozkład rodzajów wykonywanych zawodów w podziale na płeć	54
Wykres 8. Sytuacja zawodowa analizowanych pacjentów w poszczególnych grupach	56
Wykres 9. Sytuacja zawodowa analizowanych pacjentów wśród kobiet i mężczyzn	56
Wykres 10. Rozkład lokalizacji zmian chorobowych pozapłucnych w poszczególnych grupach pacjentów	57
Wykres 11. Rozpoznanie podstawowe w poszczególnych grupach pacjentów	58
Wykres 12. Rozpoznanie podstawowe pacjentów podczas przyjęcia do szpitala	59
Wykres 13. Rozpoznanie współistniejące pacjentów poszczególnych grup	60
Wykres 14. Choroby współistniejące dotyczące układu oddechowego	61
Wykres 15. Objawy, jakie zgłaszali pacjenci podczas przyjęcia do szpitala	65
Wykres 16. Czynniki ryzyka pacjentów	67

Wykres 17. Czynniki ryzyka u pacjentów, od których izolowano <i>M. avium</i> i <i>M. kansasii</i>	69
Wykres 18. Wykładniki stanu zapalnego w grupach pacjentów	70
Wykres 19. Rozkład zmian stężeń sodu i potasu podczas przyjęcia pacjenta do szpitala w grupach	75
Wykres 20. Rozkład liczby dodatnich wyników bakterioskopii w poszczególnych grupach pacjentów	82
Wykres 21. Gatunki wyizolowanych prątków niegruźliczych MOTT	87
Wykres 22. Lekooporność <i>M. avium</i>	90
Wykres 23. Lekooporność <i>M. kansasii</i>	90
Wykres 24. Lekooporność <i>M. xenopi</i>	90
Wykres 25. Lekooporność <i>M. tuberculosis complex</i>	92
Wykres 26. Analiza krzywej ROC i pola pod krzywą ROC danych uzyskanych w algorytmie regresji logistycznej	97

NUMER I TYTUŁ RYCINY	STRONA
Rycina 1. Macierz błędów regresji logistycznej danych wybranych do stworzenia modelu predykcyjnego	97
Rycina 2. Wyjaśnienie metodą SHAP modelu regresji logistycznej	99
Rycina 3. Lokalne wyjaśnienie regresji logistycznej dla pacjenta nr 34 B.I.	100
Rycina 4. Lokalne wyjaśnienie regresji logistycznej dla pacjenta nr 53 S.D.	100
Rycina 5. Lokalne wyjaśnienie regresji logistycznej dla pacjenta nr 74 N.T.	100
Rycina 6. Lokalne wyjaśnienie regresji logistycznej dla pacjenta nr 63 C.Z.	101