

# STRESZCZENIE

Gruźlica u chorych z niewydolnością nerek, przewlekle dializowanych i po transplantacji nerek. Kliniczne i molekularne dochodzenie epidemiologiczne.

Gruźlica u chorych dializowanych lub po przeszczepie nerek jest chorobą wielopostaciową, której objawy kliniczne oraz obrazy radiologiczne są niecharakterystyczne. Supresja immunologiczna u chorych z przewlekłą chorobą nerek zwiększa ryzyko zakażenia prątkiem gruźlicy w tej grupie pacjentów. Praca szeroko traktuje problem zachorowania na gruźlicę u chorych z niewydolnością nerek, przewlekle dializowanych i po transplantacji nerek ukazując różnorodność obrazów klinicznych oraz trudności diagnostyczne gruźlicy. W pracy własnej podjęto próbę ukazania pokrewieństwa genetycznego wyizolowanych szczepów *Mycobacterium tuberculosis*. Wyniki przeprowadzonych badań molekularnych w łączności z danymi klinicznymi pozwoliły dokonać analizy prawdopodobnych dróg transmisji zakażenia wśród chorych.

Cele pracy były realizowane przez ocenę wyników przeprowadzonej wśród chorych ankiety epidemiologicznej, wieloczynnikową ocenę stanu klinicznego pacjentów z rozpoznaną gruźlicą i przewlekłą chorobą nerek, analizę badań wykonanych w toku diagnostyki gruźlicy, ocenę wyników przeprowadzonych badań molekularnych, ocenę pokrewieństwa genetycznego szczepów *Mycobacterium tuberculosis* wyizolowanych od chorych oraz analizę epidemiologiczną prawdopodobnych dróg zakażeń *Mycobacterium tuberculosis* u chorych włączonych do badania.

Zbieranie materiału oraz badania były przeprowadzane w latach 2009-2011, w trakcie hospitalizacji chorych w Klinice Pulmonologii i Nowotworów Płuc oraz Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej we Wrocławiu. Badania molekularne przeprowadzono w Zakładzie Mikrobiologii Referencyjnego Laboratorium Prątka Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. Badania mikrobiologiczne zostały przeprowadzone w pracowni diagnostycznej prątka referencyjnego Laboratorium Analiz Lekarskich ALAB.

Grupa badana stanowiła 24 chorych z przewlekłą chorobą nerek i rozpoznaną gruźlicą, których na potrzeby badania podzielono na trzy grupy z uwagi na rodzaj leczenia niewydolności nerek (dializowani, po przeszczepie nerki, z niewydolną własną nerką). W każdej z grup oraz całościowo, u każdego chorego dokonano analizy przebiegu zachorowania na gruźlicę.

W pracy własnej wykorzystano dane pochodzące z wywiadu, badania przedmiotowego oraz przeprowadzonej ankiety epidemiologicznej. Oceniono charakterystykę zgłaszanych dolegliwości ( kaszel, krwioplucie, utrata wagi ciała, stany podgorączkowe, gorączka, nocne poty ), czas trwania dolegliwości, wyniki wywiadu epidemiologicznego w kierunku zachorowania na gruźlicę, przebytej gruźlicy w wywiadzie. Ponadto oceniono ogólny stan zdrowia pacjentów, warunki socjalno-bytowe, stosowane nałogi oraz przeprowadzono wywiad w kierunku przyczyny, czasu trwania, metod i czasu leczenia przewlekłej choroby nerek ( dializoterapia, przeszczep nerek ).

W pracy własnej wykorzystano dane pochodzące z dokumentacji medycznej. Oceniono wyniki badań diagnostycznych: badań radiologicznych ( rtg klatki piersiowej, tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej, PET), badań mikrobiologicznych pobranych materiałów ( płwociny, popłuczyn oskrzelowych, płynu z jamy opłucnowej, moczu, wycinków pobranych w trakcie bronchoskopii ) oraz oceniono wyniki innych badań przeprowadzonych w toku procesu diagnostycznego ( odczyn tuberkulinowy, test QuantiFERON, Probe Tec, PCR, BAC).

Głównym celem pracy własnej było przeprowadzenie szczegółowej analizy transmisji *Mycobacterium tuberculosis* wśród chorych włączonych do badania. W tym celu wykorzystano wyniki przeprowadzonych badań typowania genetycznego wyhodowanych prątków. W Referencyjnym Laboratorium Prątka w Warszawie wykonano badania pokrewieństwa genetycznego metodami: spoligotyping, MIRU-VNTR, IS6110-Mtb1/Mtb2 PCR.

Analizując założenia i cele pracy własnej uzyskano wnioski końcowe. W badaniu 24 chorych z niewydolnością nerek, dializowanych lub po przeszczepie nerki gruźlicę rozpoznano i potwierdzono mikrobiologicznie u 19 chorych ( 80% ogółu ), wśród których dominowały postacie rozsiane i naciekowe. U 5 chorych, u których rozpoznano gruźlicę pozapłucną wszystkie przypadki stanowiły wysiękowe zapalenie opłucnej. Nie stwierdzono różnic płci i wieku w częstości zapadania na gruźlicę. W badaniu ankietowym główne objawy kliniczne zgłaszane w grupie badanej stanowiły gorączka, osłabienie i nocne poty. W badaniach mikrobiologicznych i histologicznych gruźlicę układu oddechowego potwierdzono u 19 chorych (wg. Klasyfikacji ICD-10 grupa A15 ) i nie uzyskano potwierdzenia u 5 chorych ( grupa A16 ). Wyhodowane, z materiałów od chorych, szczepy należały do grupy *Mycobacterium tuberculosis* i wszystkie były wrażliwe na INH, SM, RMP, EMP i PZA z wyjątkiem jednego opornego na SM. Gruźlicę częściej rozpoznano u chorych z czynną nerką przeszczepioną ( 16 chorych ) niż u przewlekle dializowanych ( 4 chorych ).

Przeprowadzona wieloczynnikowa analiza statystyczna współzależności czynników tj. wiek obecnie i w chwili rozpoznania, płeć, rodzaj szczepu, przyczyna niewydolności nerek, rodzaj leczenia niewydolności nerek nie wykazała istotnych korelacji z rodzajem gruźlicy oraz typem wyhodowanych prątków. Analiza statystyczna wykazała istotność parametru: okresu czasu od rozpoznania niewydolności nerek do rozwoju gruźlicy w grupie bez potwierdzenia mikrobiologicznego w stosunku do grupy prątków z II rodziny molekularnej. Analiza DNA metodą spoligotypowania wykazała przynależność 8 szczepów do grupy zarejestrowanych w międzynarodowej bazie SpolDB4, z dominacją spoligotypu H4 35 oraz 12 szczepów do nie zarejestrowanych w bazie, z dominacją spoligotypu 777601777720771. Od jednego chorego wyhodowano dwa szczepy o różnych wzorach DNA. Badanie pokrewieństw genetycznych wykonane metodami MIRU-VNTR i IS6110TB1 i MTB2 wykazało obecność 3 grup epidemiologicznych zawierających odpowiednio 10, 5 i 2 szczepy blisko spokrewnione filogenetycznie. Należy wnioskować, że w grupach tych nastąpiła transmisja prątków gruźlicy pomiędzy chorymi. Większość chorych (16.) należała do I kręgu epidemiologicznego charakteryzującego się trwałym, intensywnym kontaktem. Dwóch chorych zmarło w okresie obserwacji, a ich szczepy prątków należały do I rodziny molekularnej. Ze względu na nietypowy obraz kliniczny i radiologiczny gruźlicy u chorych z niewydolnością nerek, przy diagnostyce gruźlicy i w dochodzeniach epidemiologicznych, należy zawsze wykorzystywać wiele różnych metod klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych łącznie z molekularnymi.

Uzyskane wyniki i wnioski pracy własnej w przyszłości mogą przyczynić się do utworzenia skutecznego, opartego na doświadczeniu, schematu postępowania w przypadku kontaktu i zachorowania na gruźlicę u chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz mogą przyczynić się do zmniejszenia ryzyka infekcji *Mycobacterium tuberculosis* chorych w immunosupresji.