



Postępowanie wobec osób z kontaktu z chorym na gruźlicę - aktualne zalecenia dla krajów europejskich o małej częstości występowania gruźlicy i polska perspektywa

dr hab. med. Maria Korzeniewska-Koseła

Zakład Epidemiologii i Organizacji Walki z Gruźlicą Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Data utworzenia: 14.03.2011

Ostatnia modyfikacja: 15.03.2011

Opublikowano w Medycyna Praktyczna 2011/02

Skróty: IFN- γ - interferon γ , IGRA - pomiar wydzielania interferonu γ , MDR-TB - gruźlica wielolekooporna, OT - odczyn tuberkulinowy, XDR-TB - gruźlica wielolekooporna o rozszerzonej lekooporności

Sytuacja epidemiologiczna gruźlicy w Polsce

Światowa Organizacja Zdrowia podzieliła państwa europejskie ze względu na zapadalność na gruźlicę na 3 kategorie:

- 1) państwa o małej zapadalności (<20/100 000 ludności)
- 2) państwa o średniej zapadalności (20-50/100 000)
- 3) państwa o dużej zapadalności (>50/100 000).

Dane liczbowe przedstawione poniżej dotyczą 2009 roku. Polska należy do krajów o średniej zapadalności na gruźlicę, aczkolwiek zbliża się do grupy krajów o małej zapadalności - wskaźnik zapadalności wyniósł 21,6/100 000 (dla porównania w Czechach - 8, w Niemczech - 4, na Ukrainie - 79). Odnotowano 8236 przypadków gruźlicy, gruźlica płuc stanowiła 92,9%. Największa zapadalność na gruźlicę występuje w województwach lubelskim, świętokrzyskim i łódzkim, a najmniejsza w wielkopolskim i lubuskim. Znaczne różnice w zapadalności między województwami utrzymują się od wielu lat. Na gruźlicę pozapłucną zachorowały 582 osoby (7,1% nowych przypadków gruźlicy), co oznacza, że współczynnik zapadalności wyniósł 1,5/100 000.

Wznowy gruźlicy są pośrednim wskaźnikiem jakości leczenia tej choroby. W Polsce odsetek chorych ze wznową gruźlicy jest ciągle wysoki i w 2009 roku stanowił 11,8% wszystkich zarejestrowanych przypadków.

Zapadalność na gruźlicę jest największa w starszych grupach wiekowych (mediana znajduje się w przedziale 50-54 lat), natomiast gruźlica u dzieci stanowi niewielki odsetek (1,2%) ogółu zachorowań. Dominującą grupą chorych na gruźlicę są w Polsce mężczyźni w wieku średnim i podeszłym. W 2009 roku mężczyźni zapadali na gruźlicę ponad 2 razy częściej niż kobiety (30,1/100 000 vs 13,6/100 000 mieszkańców), a w grupie wiekowej 50-59 lat aż 4 razy częściej. Opisana tu zależność zapadalności od wieku świadczy o tym, że nowe zachorowania są raczej reaktywacjami dawnego zakażenia niż wynikiem świeżej transmisji choroby. Większa zapadalność mężczyzn niż kobiet może być skutkiem większego nagromadzenia czynników ryzyka reaktywacji gruźlicy, ale nie można wykluczyć większej transmisji gruźlicy wśród mężczyzn. Zapadalność na gruźlicę wśród mieszkańców wsi i ludności miejskiej była podobna.

Potwierdzenie bakteriologiczne, tj. dodatni wynik posiewów, uzyskano w 65,8% przypadków gruźlicy płuc; u 37,1% chorych na gruźlicę płuc prątki stwierdzono w bakterioskopii. Wzrost odsetka potwierdzonych rozpoznań gruźlicy postępuje systematycznie od wielu lat, z tym że utrzymują się znaczące różnice między województwami. Przyczyną małego odsetka potwierdzeń może być, między innymi, nadmierna rozpoznawalność gruźlicy. W całej populacji chorych na gruźlicę utrzymywał się mały odsetek przypadków oporności prątków na leki, w tym oporności jednocześnie na izoniazyd i ryfampicynę. Do ostatnich lat zachorowania wśród cudzoziemców nie miały istotnego wpływu na epidemiologiczną sytuację gruźlicy w naszym kraju (0,6% wszystkich zachorowań).

Leczenie przeciwpłatkowe kończy się sukcesem tylko u 71,8% chorych; niestety znaczący odsetek chorych (10,6% w 2009 r.) przerywa przyjmowanie leków. Jak dotąd w Polsce rzadkością jest leczenie bezpośrednio nadzorowane po wypisaniu chorego ze szpitala. Sprawą pierwszorzędną jest wprowadzenie nadzoru nad całym okresem leczenia u chorych, którzy nie rokują dobrej współpracy. Jest to standard postępowania z chorymi na gruźlicę.

Ważnym elementem nadzoru nad gruźlicą jest obserwacja wskaźników epidemiologicznych. Krajowy Rejestr Zachorowań

na Gruźlicę jest prowadzony w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc, czyli w placówce, która decyzją Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 3 września 2009 roku została wskazana jako krajowa specjalistyczna jednostka właściwa w zakresie gruźlicy. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 roku, określająca zasady i tryb zapobiegania oraz zwalczania zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz.U. z 30 grudnia 2008 r.), nakłada na lekarzy obowiązek zgłaszania zachorowań na gruźlicę. Placówki medyczne wysyłają zatem specjalne formularze z danymi o przypadku gruźlicy do Wojewódzkich Poradni Chorób Płuc i Gruźlicy lub do Powiatowych Stacji Sanitarno-Epidemiologicznych, skąd formularze za pośrednictwem Wojewódzkich Stacji Sanitarno-Epidemiologicznych trafiają w kwartalnym rytmie do Instytutu. W 2009 roku zachorowania na gruźlicę zgłosiły 434 placówki medyczne.

W Polsce nie ma odrębnych struktur organizacyjnych wyspecjalizowanych w zwalczaniu gruźlicy. Gruźlica płuc jest leczona przez lekarzy pneumonologów w poradniach zajmujących się chorobami układu oddechowego. Chorzy na gruźlicę płuc podlegają obowiązkowej hospitalizacji w okresie prątkowania. Nie ma odrębnego finansowania zwalczania gruźlicy.

Zgodnie z ustawą z dnia 5 grudnia 2008 roku lekarz, który podejrzewa lub rozpoznaje zakażenie, chorobę zakaźną lub zgon z powodu zakażenia lub choroby zakaźnej ma obowiązek zgłoszenia tego faktu w ciągu 24 godzin państwowemu powiatowemu inspektorowi sanitarnemu właściwemu dla miejsca rozpoznania przypadku lub państwowemu wojewódzkiemu inspektorowi sanitarnemu, albo innym podmiotom właściwym ze względu na rodzaj choroby zakaźnej, zakażenia lub zgonu z powodu choroby zakaźnej. Na mocy ustawy osoby, które miały styczność z chorymi na gruźlicę w okresie prątkowania, podlegają nadzorowi epidemiologicznemu, badaniu klinicznemu, badaniom diagnostycznym, a także w razie potrzeby profilaktycznemu stosowaniu leków.

Badania osób z kontaktu

Wymieniona wyżej ustawa stanowi podstawę prawną dla badania osób z kontaktu z chorymi na gruźlicę. Badania osób z kontaktu ze źródłem zakażenia (szczególnie dzieci) są istotne, o czym świadczy fakt, że w 2009 roku w Polsce aż 64% przypadków gruźlicy u dzieci do 14. roku życia rozpoznano dzięki badaniom kontaktów. W grupie młodzieży w wieku 14-19 lat zidentyfikowano w ten sposób 20% wszystkich zachorowań.

Najistotniejszym zadaniem w walce z gruźlicą jest szybkie wykrywanie i właściwe leczenie chorych. Światowa Organizacja Zdrowia zaleca, w ramach strategii DOTS, by wykrywanie nowych przypadków gruźlicy w całej populacji odbywało się metodą bierną, tzn. choroby poszukuje się u osób, które same zgłosiły się do placówki medycznej z powodu objawów. Dodatkowe działania: aktywne poszukiwanie chorych w grupach ryzyka oraz leczenie profilaktyczne zakażenia *M. tuberculosis* są podejmowane w krajach o małej częstości występowania gruźlicy, starających się o wyeliminowanie choroby. Działania te angażują duże zasoby ludzkie i finansowe.

Od 1981 roku sytuacja epidemiologiczna gruźlicy uległa w Polsce zdecydowanej poprawie. Liczba osób chorych i stanowiących źródło zakażenia zmniejszyła się w takim stopniu, że można rozważyć wdrażanie działań analogicznych do tych, jakie są podejmowane w krajach o małej zapadalności na gruźlicę - zwiększenie grupy osób, które podlegają badaniom profilaktycznym i ewentualnemu profilaktycznemu leczeniu po kontakcie z chorym na gruźlicę. Wspomniana wyżej ustawa daje pole do takiego działania.

Należałoby zatem wyznaczyć reguły określające, jakie to będą osoby i jakie powinno być wobec nich postępowanie. Grupa europejskich ekspertów opublikowała w "European Respiratory Journal" konsensus dotyczący postępowania wobec osób z kontaktu z chorymi na gruźlicę, adresowany do krajów o małej częstości występowania gruźlicy.¹ Najważniejsze informacje i zalecenia z tego stanowiska zostaną przedstawione poniżej.

Konsensus europejski

Definicja utajonego zakażenia *M. tuberculosis*

"Utajone zakażenie *M. tuberculosis*" definiuje się jako domniemane zakażenie przez kompleks *M. tuberculosis*, które można rozpoznać na podstawie dodatniego wyniku próby tuberkulinowej i/lub testu IGRA (interferon- γ release assay) opartego na pomiarze wydzielania interferonu γ (IFN- γ). W utajonym zakażeniu *M. tuberculosis* nie stwierdza się objawów klinicznych i radiologicznych gruźlicy. Ponieważ próba tuberkulinowa i testy IGRA wykrywają jedynie odpowiedź immunologiczną na antygeny prątka, nie wiadomo, jaki odsetek osób z dodatnimi wynikami testów jest naprawdę zakażony.

Przenoszenie zakażenia *M. tuberculosis*

Źródłem zakażenia są chorzy na gruźlicę płuc i krteni. Dodatkowo wyniki posiewów płwociny bez wyraźnych zmian miąższowych w badaniu radiologicznym płuc mogą mieć chorzy:

- 1) z gruźlicą opłucnej z wysiękiem opłucnowym zasłaniającym płuco
- 2) z gruźlicą węzłów chłonnych śródpiersia

3) zakażeni HIV z małą liczbą komórek T CD4 we krwi.

Wśród bliskich kontaktów chorego z dodatnim wynikiem rozmazu płwociny odsetek osób zakażonych wynosi zwykle $\geq 10\%$. Ryzyko zakażenia przez chorego z dodatnim wynikiem posiewu, ale z ujemnym wynikiem bakterioskopii płwociny, jest znacznie mniejsze. Osoby z kontaktu z chorym na izolowaną gruźlicę pozapłucną (bez zmian w płucach) nie wymagają badania.

Chory zakaża, gdy kaszle, mówi, śpiewa, kicha - czyli przy każdej czynności powodującej wydalanie aerozolu z dróg oddechowych. Za potencjalne źródło zakażenia należy uznać każdego chorego, u którego w materiale pobranym z dróg oddechowych wykryto prątki kwasooporne i istnieje podejrzenie gruźlicy, lub gdy wiadomo, że są to prątki gruźlicy.

Wyjątkiem od tej zasady jest sytuacja, gdy jedynym materiałem, w którym stwierdzono prątki, jest biopłat.

Miejsce ekspozycji ma zasadniczy wpływ na ryzyko zakażenia. Prawdopodobieństwo zakażenia poza pomieszczeniami jest niewielkie, wzrasta jedynie w sytuacjach, gdy odległość między osobami jest dystansem rozmowy.

Wyznaczanie okresu zakaźności chorego

1. Chory na gruźlicę płuc z dodatnim wynikiem bakterioskopii, czyli z dodatnim rozmazem płwociny, lub popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL), albo popłuczyn żołądkowych był źródłem zakażenia od chwili pojawienia się kaszlu. Zakaźność jest większa, gdy w badaniu radiologicznym stwierdza się jamę w płucu.

2. Chory z dodatnimi wynikami posiewów płwociny i z ujemnym wynikiem bakterioskopii (≥ 2 badań) był zakaźny miesiąc przed rozpoznaniem gruźlicy. Występowanie kaszlu lub jamy zwiększa domniemany stopień zakaźności.

3. Chorych na gruźlicę płuc wywołaną przez prątki wrażliwe na leki przestaje się uważać za zakaźnych po co najmniej 2 tygodniach standardowego leczenia, jeśli nastąpiła poprawa kliniczna i nie podejrzewa się gruźlicy wielolekoopornej (*multidrug-resistant tuberculosis* - MDR TB). W przypadkach oporności na leki okres zakaźności jest dłuższy.

Osoby z kontaktu narażone na zachorowanie po zakażeniu

Gruźlica może wystąpić już po 6 tygodniach od zakażenia. Ryzyko rozwoju gruźlicy kiedykolwiek w ciągu życia po zakażeniu w dzieciństwie wynosi 10%; jest największe w ciągu pierwszych 2 lat od zakażenia. 60% zachorowań zdarza się w pierwszym roku po zakażeniu. Czynniki zwiększające ryzyko choroby zestawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Czynniki zwiększające ryzyko rozwoju gruźlicy (iloraz szans [OR] dla badań retrospektywnych lub ryzyko względne [RR] dla badań prospektywnych)

Czynnik	OR lub RR
immunosupresja	
zakażeni HIV z dodatnim wynikiem próby tuberkulinowej	50-110
AIDS	110-170
przeszczepienia narządów (leczenie immunosupresyjne)	20-74
leczenie antagonistami czynnika martwicy nowotworów (TNF)	1,5-17
glikokortykosteroidy: prednizolon >15 mg/d lub inne w dawce równoważnej, przez $>2-4$ tygodni	4,9
nowotwór złośliwy	
nowotwory układu krwiotwórczego (białaczki, chłoniaki)	16
rak w obrębie głowy lub szyi, rak płuca	2,5-6,3
gastrektomia	2,5
zespolenie omijające jelita czczego z jelitem krętym	27-63
pylica krzemowa	30
przewlekła niewydolność nerek/hemodializy	10-25
cukrzyca	2-3,6

palenie tytoniu	2-3
nadmierne picie alkoholu	3
niedowaga	2,0-2,6
wiek <5 lat	2-5

Najbardziej narażone na zachorowanie po za ka żeniu są dzieci do 2. roku życia; choruje aż 30-40% niemowląt zakażonych *M. tuberculosis*. Dzieci między 2. a 4. rokiem życia chorują rzadziej niż dzieci młodsze, jednakże ryzyko gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i gruźlicy rozsianej jest w tej grupie wiekowej większe niż u dorosłych (tab. 2). Zapobieganie gruźlicy u dzieci do 5. roku życia jest ważnym celem badania kontaktów.

Tabela 2. Ryzyko gruźlicy po zakażeniu *M. tuberculosis* u dzieci bez zaburzeń odporności

Wiek zakażenia	Ryzyko gruźlicy płuc lub węzłów chłonnych śródpiersia	Ryzyko gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub gruźlicy rozsianej
<12 miesięcy	30-40%	10-20%
12-24 miesięcy	10-20%	2-5%
2-4 lat	5%	0,5%
5-10 lat	2%	<0,5%
>10 lat	10-20%	<0,5%

Badania diagnostyczne u osób z kontaktu z chorymi na gruźlicę

Utajone zakażenie *M. tuberculosis* nie wywołuje objawów ani zmian radiologicznych, dlatego nie istnieje możliwość bezpośredniego ujawnienia prątków gruźlicy w stadium latencji. Diagnostyka utajonego zakażenia gruźliczego ogranicza się zatem do metod pośrednich - próby tuberkulinowej i testu IGRA.

● Próba tuberkulinowa

Próba tuberkulinowa wykrywa nadwrażliwość typu opóźnionego na antygeny zawarte w tuberkulinie. Tuberkulina jest oczyszczonym przesączem białkowym z hodowli *M. tuberculosis*. Po śródskórnym podaniu tuberkuliny w skórze tworzy się ograniczony naciek, największy po upływie 48-72 godzin od wstrzyknięcia. Reakcja skórna na tuberkulinę pojawia się po upływie 6-8 tygodni od zakażenia.

Tuberkulina jest mieszanką różnych antygenów. Niektóre antygeny są swoiste dla prątków gruźlicy, inne występują we wszystkich prątkach rodzaju *Mycobacterium*, łącznie z atenuowanymi prątkami *M. bovis* ze szczepionki BCG. Reakcja skórna na antygeny wspólne dla różnych prątków jest przyczyną fałszywie dodatnich wyników próby tuberkulinowej u osób szczepionych BCG oraz u osób, które się zetknęły z prątkami środowiskowymi.

Wpływ szczepienia BCG na wynik próby tuberkulinowej utrzymuje się przez wiele lat. Powtarzanie próby tuberkulinowej wywołuje efekt wzmocnienia, tzn. odczyn po kolejnym podaniu tuberkuliny jest większy niż po podaniu wcześniejszym, mimo że między podaniami nie doszło do zakażenia.

Prawdopodobieństwo, że odczyn tuberkulinowy (OT) oznacza zakażenie *M. tuberculosis*, jest tym większe, im większa jest średnica nacieku. Uznanie za dodatni odczynu o średnicy ≥ 15 mm, nie zaś ≥ 10 mm lub ≥ 5 mm, zwiększa swoistość testu kosztem jego czułości (czułość odpowiednio: 67-80%, 91-95% i 95-99%). Ponadto dodatni wynik próby tuberkulinowej u osoby, która miała niedawny kontakt z chorym na gruźlicę oznacza znacznie większe ryzyko zachorowania niż dodatni wynik u osoby zakażonej w przeszłości.

Przyczyny fałszywie ujemnych wyników próby tuberkulinowej:

- 1) wiek <6 miesięcy i >65 lat
- 2) zaburzenia odpowiedzi komórkowej (HIV/AIDS, choroby limfoproliferacyjne)
- 3) ostre lub niedawno przebyte ciężkie zakażenie wirusowe (takie jak odra, mononukleoza, różyczka) i inne (np. płońca)

- 4) szczepienie żywymi szczepionkami w ciągu ostatnich 6 tygodni (odra, *poliomyelitis*, żółta gorączka, świnka, różyczka)
- 5) ciężkie wyniszczające choroby (np. nowotwory złośliwe)
- 6) leczenie glikokortykosteroidami w dawce równoważnej >15 mg prednizolonu lub lekami immunosupresyjnymi
- 7) rozległa gruźlica płuc, ośrodkowego układu nerwowego i gruźlica rozsiana
- 8) sarkoidoza
- 9) niedożywienie
- 10) okres przed wytworzeniem odpowiedzi immunologicznej na zakażenie *M. tuberculosis*
- 11) błędy podania tuberkuliny (wstrzyknięcie podskórne, niewłaściwa ilość, niewłaściwe przechowywanie)
- 12) błędy odczytu (w tym odczyt zbyt późny lub zbyt wczesny).

• Testy IGRA

Główną zaletą testów IGRA jest duża swoistość dla *M. tuberculosis*. W przypadku rozbieżności wyników obu testów należy się opierać na wyniku testu IGRA.

Obecnie na rynku są dostępne dwie wersje testu IGRA:

- 1) z wykorzystaniem metody ELISA (Quanti-FERON-TB Gold i QuantiFERON-TB Gold In Tube, Cellestis Ltd, Carnegie Australia) - mierzy bezpośrednio stężenie IFN- γ we krwi
- 2) z wykorzystaniem metody ELISPOT (*enzyme-linked immunospot assay*) (T-SPOT.TB, Oxford Immunotec, Abingdon, UK) - zliczane są komórki wydzielające IFN- γ w ściśle określonej liczbie komórek jednojądrzastych.

Testy IGRA wykrywają odpowiedź immunologiczną przeciwko antygenom ESAT-6 i CFP-10 (QuantiFERON-TB Gold In-Tube ma dodatkowy antygen TB7.7). Wymienione antygeny są kodowane w genomie prątków w miejscu oznaczonym jako RD-1 i nie występują w większości prątków niegruźliczych z wyjątkiem *M. kansasii*, *M. marinum* i *M. szulgai*. Co ważniejsze - nie występują w prątkach BCG.

W obu testach wytwarzanie IFN- γ w pobranej próbce krwi porównuje się z kontrolą dodatnią i z kontrolą ujemną. Kontrola ujemna umożliwia ocenę nieswoistej odpowiedzi tła; kontrola dodatnia jest sprawdzianem ogólnej odpowiedzi limfocytów T po stymulacji fitohemaglutyniną. Brak odpowiedzi na mitogen klasyfikuje się jako "wynik nieokreślony". Testy IGRA umożliwiają odróżnienie nieobecności zakażenia *M. tuberculosis* (wynik ujemny) od braku reakcji na antygeny spowodowanej anergią (wynik nieokreślony). Ma to szczególne znaczenie w stanach immunosupresji. Inne przyczyny nieokreślonych wyników IGRA to błędy techniczne: przechowywanie krwi w lodówce, oziębianie materiału przed inkubacją powodujące anergię komórkową, niewłaściwy transport i obróbka.

Testy IGRA mają zasadniczą przewagę nad próbą tuberkulinową - wcześniejsze szczepienie BCG nie wpływa na ich wynik. W stanach immunosupresji (zakażenie HIV, leczenie immunosupresyjne, przewlekła niewydolność nerek) testy IGRA wykazują większą czułość niż próba tuberkulinowa i umożliwiają wykrycie zakażenia *M. tuberculosis* u większego odsetka osób. Jeśli najpierw wykonuje się próbę tuberkulinową, a następnie test IGRA, wtedy odstęp między badaniami nie powinien przekraczać 3 dni, czyli krew na test IGRA należy pobrać najpóźniej w dniu odczytu próby tuberkulinowej.

Dodatni wynik testu IGRA, podobnie jak dodatni wynik próby tuberkulinowej, nie różnicuje między chorobą i utajonym zakażeniem *M. tuberculosis*. Natomiast ujemny wynik testu IGRA ma duże znaczenie w diagnostyce chorego z podejrzeniem gruźlicy i u dorosłych bez zaburzeń odporności przemawia przeciwko gruźlicy. Uważa się, że wynik testu IGRA staje się dodatni po upływie 2-8 tygodni od zakażenia *M. tuberculosis*.

• Inne badania diagnostyczne u osób z kontaktu

1. W **badaniu przedmiotowym** należy poszukiwać powiększonych węzłów chłonnych, zmian skórnych lub kostno-stawowych.
2. Wykonuje się **RTG klatki piersiowej**, a w razie wątpliwości także **tomografię komputerową**. Osoby ze zwapnieniami i drobnymi zmianami włóknistymi uważane są za osoby z zakażeniem utajonym.
3. U każdej osoby z kontaktu, u której stwierdza się nieprawidłowy obraz radiologiczny płuc lub objawy podmiotowe bądź przedmiotowe należy wykonać **badanie płwociny**; jeśli osoba nie odkrztusza, należy pobrać płwocinę indukowaną. U dzieci, jeśli nie można pobrać płwociny, pobiera się popłuczyny żołądkowe (metoda mało czuła).
4. **Badania molekularne**, oparte na amplifikacji kwasów nukleinowych, mają doskonałą czułość u chorych z dodatnim wynikiem bakterioskopii płwociny; czułość u chorych z ujemnymi rozmazami płwociny jest zmienna, często mała. Wykazanie obecności materiału genetycznego *M. tuberculosis* w płwocinie z dodatnim wynikiem bakterioskopii potwierdza rozpoznanie gruźlicy.

Postępowanie diagnostyczne

• Ocena ryzyka i nadawanie rangi kontaktom

Pierwszy krąg (wewnętrzny) stanowią bliskie kontakty:

- 1) domownicy chorego

2) osoby, które miały z nim częsty, dłuższy kontakt lub spędzały czas w zamkniętej przestrzeni, takiej jak samochód czy cela więzienna

3) osoby po krótkiej intensywnej ekspozycji twarzą w twarz, do której doszło na przykład podczas procedur medycznych, takich jak bronchoskopia, badanie laryngologiczne itp.

Przyjmuje się arbitralnie (wyłączając sytuacje, w których doszło do krótkiej, ale bardzo intensywnej ekspozycji), że badanie kontaktów jest uzasadnione, jeżeli styczność z chorym z dodatnim wynikiem bakterioskopii płwociny trwała łącznie co najmniej 8 godzin; jeśli dodatkowo były tylko posiewy, to co najmniej 40 godzin.

Drugi krąg (środkowy) stanowią kontakty okolicznościowe, czyli osoby często odwiedzające dom, znajomi, krewni, koledzy szkolni, z pracy, osoby spędzające razem czas wolny, pasażerowie samolotu zajmujący sąsiednie miejsca podczas lotów trwających ponad 8 godzin.

Trzeci krąg (zewnątrzny) stanowią osoby, które mogły mieć sporadyczny kontakt z chorym: z otoczenia, uczęszczające do tej samej szkoły, klubu sportowego, miejsca pracy.

Ranga i kolejność badania osób z kontaktu z chorym z dodatnim wynikiem bakterioskopii płwociny, BAL-u lub popłuczyn żołądkowych (tab. 3, ryc.):

1) **priorytet wysoki** - osoby z pierwszego kręgu, u których występuje duże ryzyko zachorowania na gruźlicę w przypadku zakażenia oraz osoby mające objawy wskazujące na gruźlicę; następne są pozostałe osoby z kręgu pierwszego i osoby o największym ryzyku zachorowania z kręgu drugiego

2) **priorytet średni** - pozostałe osoby z drugiego kręgu i osoby o największym ryzyku zachorowania z kręgu trzeciego

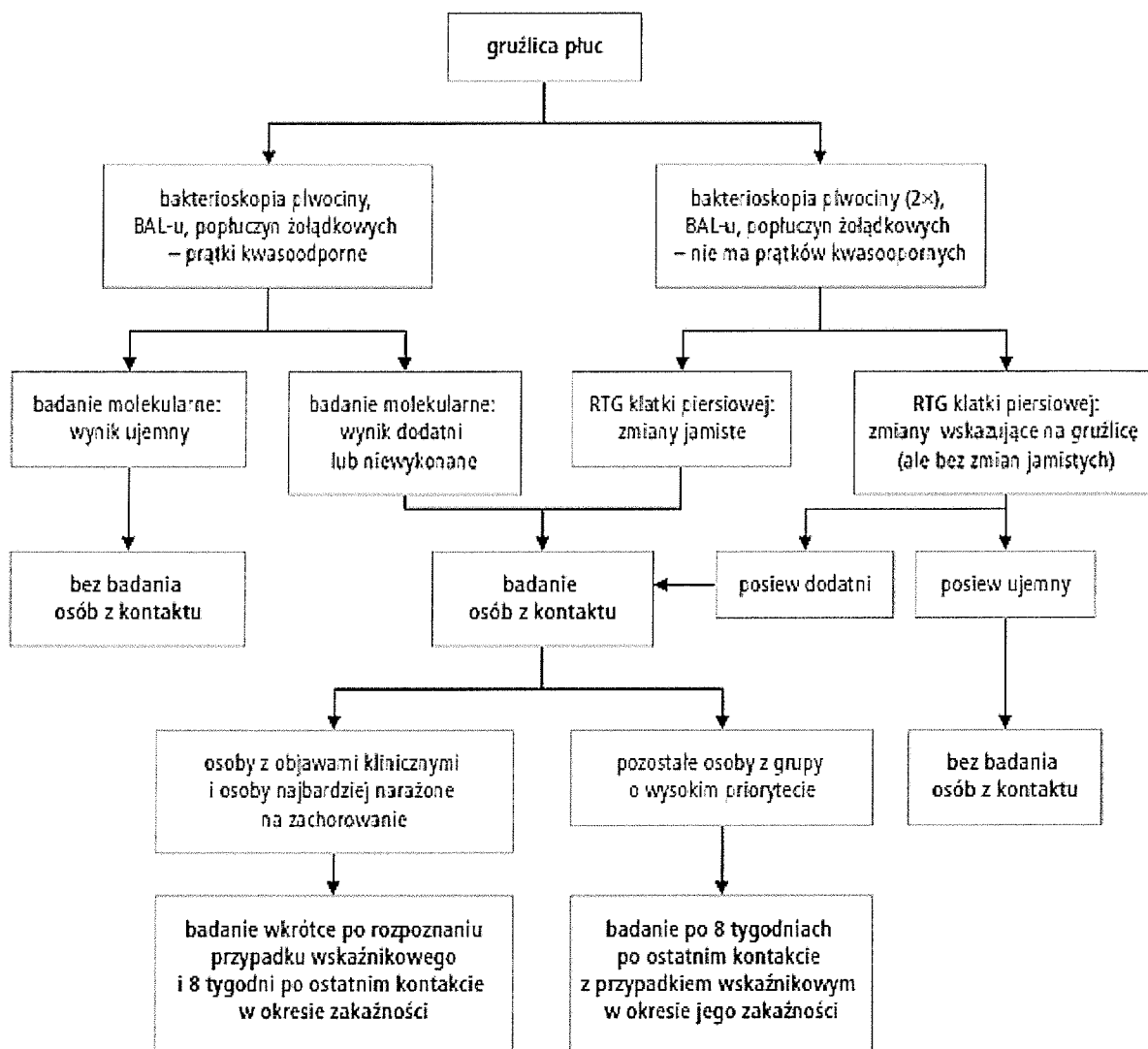
3) **priorytet niski** - pozostałe osoby z kontaktu.

- **Termin i metody badania osób z kontaktu** (tab. 3, ryc.)

Tabela 3. Organizacja i terminy badania osób z kontaktu z chorymi na gruźlicę będącymi źródłem zakażenia

Grupa osób z kontaktu		Czas od rozpoznania przypadku gruźlicy do badania kontaktów	
		<1 tydzień (lub tak szybko jak to możliwe)	po 8 tygodniach od ostatniego kontaktu z chorym w czasie jego zakaźności
priorytet wysoki	osoby z bliskiego kontaktu o dużym ryzyku rozwoju gruźlicy po zakażeniu oraz osoby z objawami gruźlicy	próba tuberkulinowa/test IGRA i RTG klatki piersiowej	próba tuberkulinowa/test IGRA i RTG klatki piersiowej
	inne osoby z bliskiego kontaktu	badanie zależnie od decyzji; zawsze w przypadku udowodnienia transmisji zakażenia wśród osób z bliskiego kontaktu o dużym ryzyku: próba tuberkulinowa/test IGRA i RTG klatki piersiowej	próba tuberkulinowa/test IGRA
priorytet średni	osoby o okolicznościowym kontakcie o dużym ryzyku rozwoju gruźlicy po zakażeniu	w przypadku udowodnienia transmisji zakażenia w grupie o wysokim priorytecie: próba tuberkulinowa/test IGRA i RTG klatki piersiowej	próba tuberkulinowa/IGRA
	inne osoby z kontaktu o umiarkowanym priorytecie	-	w przypadku udowodnienia transmisji zakażenia w grupie o wysokim priorytecie: próba tuberkulinowa/test IGRA
			w przypadku udowodnienia znaczącej transmisji

priorytet niski	-	-	zakażenia w grupie o średnim priorytecie: próba tuberkulinowa/test IGRA
-----------------	---	---	---



Osoby z kontaktu z chorymi na gruźlicę pozapłucną nie wymagają badania. Gruźlica pierwotna u dziecka <5. rż. lub wykrycie licznych przypadków zakażenia w środowiskach o dużym ryzyku transmisji wymagają poszukiwania przypadku wskaźnikowego.

Ryc. Badanie kontaktów - schemat postępowania wg stanowiska europejskiego

1. Badania w trybie pilnym

Najbardziej zagrożone zachorowaniem osoby z grupy o wysokim priorytecie (osoby z objawami gruźlicy, osoby w stanie immunosupresji i dzieci <5. rż.) powinny się badać jak najszybciej, najlepiej w ciągu tygodnia od wykrycia przypadku wskaźnikowego. W czasie pierwszego badania wykonuje się RTG klatki piersiowej (zawsze i niezależnie od wyniku próby tuberkulinowej/testu IGRA) i test IGRA lub próbę tuberkulinową (można najpierw wykonać próbę tuberkulinową i w przypadku dodatniego wyniku, w celu potwierdzenia, test IGRA). U osoby z kontaktu, która chorowała w przeszłości na gruźlicę, wykonuje się jedynie RTG klatki piersiowej. Próby tuberkulinowej nie wykonuje się także u osób, które w przeszłości miały dodatni OT lub dodatni wynik testu IGRA, a testu IGRA - u osób z dodatnim wynikiem testu IGRA w przeszłości.

U dzieci <5. roku życia, u osób zakażonych HIV lub w ciężkiej immunosupresji z innej przyczyny należy jak najszybciej rozpocząć leczenie profilaktyczne, także w przypadku ujemnego OT i/lub ujemnego wyniku testu IGRA.

Jeśli osoba z kontaktu ma objawy przemawiające za gruźlicą, to bez względu na wynik RTG i próby tuberkulinowej/testu IGRA wykonuje się co najmniej 2-krotnie badanie bakteriologiczne płwociny.

Jeśli są dowody na transmisję zakażenia w grupie kontaktów o największym ryzyku (przypadki gruźlicy, dodatnie wyniki

prób tuberkulinowej/IGRA), należy jak najszybciej zbadać pozostałe osoby o wysokim priorytecie i osoby o największym ryzyku zachorowania z grupy o średnim priorytecie. Jeśli nie ma dowodów na transmisję zakażenia, wówczas wymienione osoby bada się po 8 tygodniach od ostatniej styczności z chorym na gruźlicę.

Po wykluczeniu aktywnej gruźlicy osoby te, jeśli mają dodatni wynik próby tuberkulinowej/ testu IGRA, są kandydatami do leczenia profilaktycznego. Kontakty o średnim priorytecie (z wyłączeniem osób o dużym ryzyku zachorowania na gruźlicę w przypadku zakażenia, wobec których postępuje się jak wyżej) oraz wszystkie kontakty o niskim priorytecie bada się tylko w przypadku wykrycia gruźlicy/zakażenia w grupie o odpowiednio wyższym priorytecie (test IGRA/próba tuberkulinowa; RTG tylko w przypadku dodatniego wyniku testu IGRA/próby tuberkulinowej) i tylko raz, po 8 tygodniach od ostatniej styczności z chorym.

2. Badanie osób z kontaktu po 8 tygodniach od ostatniej styczności z chorym w okresie jego zakaźności

U dzieci <6. miesiąca życia, u osób zakażonych HIV i w innych stanach ciężkiej immunosupresji zawsze wykonuje się po raz drugi RTG płuc. Po wykluczeniu aktywnej gruźlicy kontynuuje się leczenie profilaktyczne (także jeśli wynik testu IGRA/próby tuberkulinowej jest nadal ujemny). U dzieci <5. roku życia pierwotne leczenie profilaktyczne może być wstrzymane, jeżeli wynik drugiej próby tuberkulinowej jest ujemny.

U osób niewymienionych wyżej, które były badane pierwszy raz bezpośrednio po wykryciu przypadku wskaźnikowego, powtarza się próbę tuberkulinową/test IGRA. Badanie radiologiczne powtarza się tylko w przypadku, gdy wynik testu stał się dodatni lub w przypadku wystąpienia objawów gruźlicy.

Tak samo postępuje się wobec osób, które zakwalifikowano do jednorazowego badania po 8 tygodniach od ostatniej styczności z chorym (p. wyżej).

3. Badanie osób z kontaktu z chorym z ujemnymi rozmazami płwociny

Jeśli chory miał gruźlicę pozapłucną lub gruźlicę płuc z ujemnym wynikiem bakterioskopii, bada się tylko osoby z bliskiego kontaktu, tylko raz, po 8 tygodniach (tab. 3).

4. Aktywne poszukiwanie źródła zakażenia jest wskazane w przypadku gruźlicy lub utajonego zakażenia u dziecka <5. roku życia, gruźlicy pierwotnej lub mnogich konwersji odczynu tuberkulinowego w miejscach o dużym ryzyku transmisji.

• Interpretacja wyniku próby tuberkulinowej u osób z kontaktu

Kryteria dodatniego wyniku próby tuberkulinowej u osób z kontaktu podano w tabeli 4.

Tabela 4. Interpretacja wyniku próby tuberkulinowej u osób z kontaktu - kryteria wyniku dodatniego

Średnica OT	Grupa osób
bliski kontakt	
>=15 mm	osoby bez zaburzeń odporności szczepione po 12. mż.
>=10 mm	osoby bez zaburzeń odporności, nieszczepione BCG lub szczepione przed 12. mż.
>=5 mm	osoby z czynnikami ryzyka zachorowania na gruźlicę, z wyłączeniem HIV i innych ciężkich zaburzeń odporności, bez względu na szczepienie BCG
dalszy kontakt	
>=15 mm	osoby bez zaburzeń odporności, nieszczepione BCG lub szczepione po 12 mż.; u szczepionych po 12. mż. nie zaleca się wykonywania próby tuberkulinowej
>=10 mm	osoby z czynnikami ryzyka zachorowania na gruźlicę z wyłączeniem HIV i innych ciężkich zaburzeń odporności, bez względu na szczepienie BCG
^a U zakażonych HIV (i w innych ciężkich zaburzeniach odporności) ujemny OT nie wyklucza zakażenia.	

Postępowanie z osobami z kontaktu z chorymi na gruźlicę wielolekooporną (MDR-TB) i wielolekooporną o rozszerzonej lekooporności (XDR-TB)

Nie ma dowodów na skuteczność leczenia zakażenia utajonego wywołanego przez prątki gruźlicy odporne na wiele leków. Niektórzy eksperci zalecają stosowanie 2 leków, na które wrażliwy był chory stanowiący źródło zakażenia. Osoby kontaktujące się z chorymi na gruźlicę wielolekooporną (MDR-TB) i wielolekooporną o rozszerzonej lekooporności (XDR-TB) powinny:

- 1) znać objawy gruźlicy
- 2) wiedzieć, że muszą przejść badanie lekarskie przed planowanym leczeniem immunosupresyjnym
- 3) być regularnie badane przez ≥ 2 lata.

W przypadku zachorowania na gruźlicę osoby te powinny natychmiast rozpocząć leczenie empirycznie dobranym zestawem leków dla MDR-TB (w oczekiwaniu na wyniki lekowrażliwości).

Postępowanie w przypadkach zakażenia *M. tuberculosis*

Nie w każdym przypadku zakażenia *M. tuberculosis* wskazane jest leczenie profilaktyczne (p. niżej).

Przed zastosowaniem leczenia profilaktycznego należy ocenić:

- 1) ryzyko uszkodzenia wątroby
- 2) możliwość reinfekcji
- 3) gotowość pacjenta do przestrzegania zaleceń.

Leczenie utajonego zakażenia *M. tuberculosis* może być nieskuteczne, jeśli nie jest dobrane odpowiednio do lekowrażliwości prątków izolowanych od chorego, który był źródłem zakażenia. Poalkoholowe uszkodzenie wątroby jest głównym czynnikiem ryzyka toksycznego zapalenia wątroby w czasie leczenia izoniazidem. U osób zagrożonych hepatotoksycznością należy regularnie oznaczać aktywność enzymów wątrobowych w surowicy. Wszyscy leczeni profilaktycznie wymagają wizyt kontrolnych i sprawdzania, czy stosują się do zaleceń. Najczęściej stosuje się leczenie izoniazidem przez 9 miesięcy.

Postępowanie zamiennie do leczenia profilaktycznego

Osoby z kontaktu powinny znać objawy gruźlicy i zgłosić się do lekarza w przypadku ich wystąpienia. U osób z kontaktu nieleczonych farmakologicznie można przez 2 lata wykonywać badania radiologiczne corocznie lub nawet 2 razy w ciągu roku. Przed planowanym leczeniem immunosupresyjnym (np. antagonistą TNF) osoby z kontaktu z chorym na gruźlicę powinny informować lekarza o fakcie, że mogą być zakażone *M. tuberculosis*.

Sytuacje szczególne

1. Gruźlica i podróże samolotem

Badanie osób z kontaktu jest uzasadnione, jeśli:

- 1) w samolocie podróżował chory z dodatnimi rozmazami płwociny
- 2) lot trwał ponad 8 godzin
- 3) od wydarzenia nie upłynęły 3 miesiące.

Zaleca się badanie pasażerów siedzących w tym samym rzędzie co chory, w 2 rzędach za nim i w 2 rzędach przed nim oraz załogi z kabiny pasażerskiej. Chory na gruźlicę może podróżować samolotem, jeśli nie jest już źródłem zakażenia.

2. Gruźlica w placówkach ochrony zdrowia

Należy zwrócić szczególną uwagę na chorych w stanie immunosupresji. W domach opieki dla ludzi w wieku podeszłym zaleca się wykonywanie badań radiologicznych płuc raz w roku i sprawdzanie objawów.

3. Społeczne grupy ryzyka gruźlicy

Bezdomni chorują na gruźlicę częściej niż populacja ogólna. W tej grupie uzasadnione jest aktywne wykrywanie gruźlicy za pomocą badań radiologicznych. Kolejną grupą ryzyka gruźlicy są więźniowie. Zaleca się aktywne wykrywanie gruźlicy przed osadzeniem. Osadzeni i personel więzienny narażony na kontakt z chorym zakaźnym powinni być badani jak inne osoby z kontaktu.

4. Ekspozycja na zwierzęta chore na gruźlicę wywołaną przez *M. bovis*

Zaleca się badanie osób, które spożyły surowe mleko lub produkty mleczne niepasteryzowane pochodzące od chorych krów, oraz badanie osób, które miały częsty kontakt z chorymi zwierzętami.

Stosowalność w Polsce zaleceń konsensusu europejskiego

Zalecenia europejskich ekspertów przedstawione powyżej mogą być zastosowane w Polsce w zakresie dostosowanym do możliwości budżetu państwa i przy świadomości, że badanie osób z kontaktu i leczenie profilaktyczne na większą niż dotychczas skalę nie może być wprowadzane ze szkodą dla innych działań. Zasięgu badań kontaktów nie można poszerzać dopóty, dopóki nie wprowadzi się leczenia bezpośrednio nadzorowanego przez cały czas terapii przynajmniej u chorych, u których ryzyko nieprzestrzegania zaleceń i przerywania leczenia jest zwiększone.

Wątpliwości dotyczące zalecenia badania osób z kontaktu na dużą skalę biorą się z braku danych co do efektywności kosztowej tych działań i ich skuteczności dla poprawy sytuacji epidemiologicznej gruźlicy.

Leczenie "utajonego zakażenia *M. tuberculosis*" (określenie to za sprawą autorów amerykańskich wypiera z piśmiennictwa termin "chemioprophylaktyka") stosuje się głównie z powodu korzyści dla zakażonych, ponieważ nie ma dowodów na korzystne skutki dla całego społeczeństwa. Trzeba też pamiętać, że liczba osób, które otrzymują leczenie profilaktyczne niepotrzebnie, może być bardzo duża i zależy od prawdopodobieństwa zakażenia *M. tuberculosis* oraz od ryzyka gruźlicy po zakażeniu.

U nowo zakażonych osób względne ryzyko zachorowania na gruźlicę jest około 10 razy większe niż u osób zakażonych w przeszłości. Ustalono, że ryzyko zachorowania na gruźlicę osób w wieku >35 lat z dodatnim wynikiem odczynu tuberkulinowego, u których nie wykazano niedawnej konwersji, jest znacząco mniejsze niż u młodszych. Wiadomo, że z wiekiem rośnie prawdopodobieństwo, iż zakażenie nie nastąpiło w czasie ostatniej ekspozycji na właśnie wykryte źródło zakażenia, lecz miało miejsce znacznie wcześniej.

Testy IGRA, wykrywające zakażenie *M. tuberculosis*, mają przewagę nad próbą tuberkulinową u osób szczepionych BCG, dlatego w miarę finansowych możliwości służby zdrowia w Polsce powinny stopniowo zastępować próbę tuberkulinową. Jednakże żaden z tych testów nie odróżnia nowego zakażenia od dawnego ani nie określa indywidualnego ryzyka rozwoju choroby. Testy IGRA, podobnie jak próba tuberkulinowa, powinny być badaniami wykonywanymi w konkretnych grupach, tzn. u osób z kontaktu z chorym na gruźlicę, a także u innych osób, u których ryzyko rozwoju gruźlicy po zakażeniu *M. tuberculosis* jest duże (należą do nich chorzy leczeni antagonistami TNF). W wielu krajach przyjęto, że do leczenia utajonego zakażenia *M. tuberculosis* kwalifikuje się następujące grupy osób z niedawnego kontaktu z chorym stanowiącym źródło zakażenia:

- 1) dzieci i młodych dorosłych
- 2) osoby w stanie immunosupresji bez względu na wiek
- 3) osoby starsze, ale tylko te z udowodnioną świeżą konwersją odczynu.

Przed bardziej powszechnym stosowaniem leczenia utajonego zakażenia *M. tuberculosis* powstrzymuje także hepatotoksyczność leków. W amerykańskim badaniu, w którym 13 838 osobom zakażonym prątkiem gruźlicy podawano izoniazyd, u 1% doszło do uszkodzenia wątroby, a 8 z tych osób zmarło. Istotnym czynnikiem ryzyka było codzienne picie alkoholu i wiek >35 lat. W kolejnych badaniach, w których zapewniono lepszy nadzór nad chorymi, odsetek powikłań był mniejszy.

Kolejnym powodem powstrzymującym przed bardziej powszechnym leczeniem utajonego zakażenia *M. tuberculosis* jest częste przerywanie leczenia przez osoby zakażone. Osobie, która ma być poddana leczeniu, należy przedstawić zalety i ryzyko leczenia. Jeśli kandydat do profilaktycznego leczenia nie rokuje dobrej współpracy, wówczas nie ma uzasadnienia dla rozpoczęcia tego leczenia. W takich sytuacjach wystarczy 2-letnia obserwacja. Leczenia nie należy rozpoczynać także wówczas, gdy nie można zapewnić badań kontrolnych ani oceny toksyczności leczenia.

Natomiast bezwzględnie trzeba poddawać profilaktycznemu leczeniu w przypadku kontaktu z chorym prątkującym dzieci do 5. roku życia i osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności bez względu na wiek. Należy także objąć leczeniem dzieci z kontaktu w wieku 5-16 lat, jeśli mają dodatni wynik próby tuberkulinowej zgodnie z kryteriami konsensusu lub dodatni wynik IGRA. Dzieci w wieku 5-16 lat z bliskiego kontaktu powinno się badać bezpośrednio po identyfikacji chorego prątkującego. Jeśli się okaże, że wynik pierwszej próby tuberkulinowej lub testu IGRA był ujemny, badanie trzeba powtórzyć po 8 tygodniach od ostatniej ekspozycji. Powtórzenie badania umożliwi wykazanie konwersji. Za konwersję odczynu tuberkulinowego uważa się zwiększenie średnicy odczynu z wartości określonej jako ujemna do wartości dodatniej, pod warunkiem że przyrost wynosi ≥ 5 mm. Decyzja o leczeniu utajonego zakażenia *M. tuberculosis* u osób z kontaktu między 16. i 35. rokiem życia z dodatnim wynikiem próby tuberkulinowej lub testu IGRA powinna zależeć od indywidualnego wyboru lekarza i/lub chorego. U osób z kontaktu po 35. roku życia bez zaburzeń odporności zakażonych *M. tuberculosis* zaleca się obserwację. Osoby te powinny znać objawy gruźlicy i zgłaszać ich wystąpienie. Nie powinno się rezygnować z wykonywania próby tuberkulinowej lub testu IGRA u osób z kontaktu, u których nie planuje się leczenia profilaktycznego, ponieważ dodatnie wyniki testów świadczą o transmisji zakażenia w danej grupie kontaktów, co jest wskazaniem do poszerzenia kręgu badanych osób.

Konsensus przedstawiony przez europejskich ekspertów daje wiele wartościowych wskazań dotyczących postępowania z osobami z kontaktu z chorymi na gruźlicę. Jednakże należy je dostosować do sytuacji epidemiologicznej i warunków leczenia gruźlicy w Polsce.

PIŚMIENNICTWO

1. Erkens C.G.M., Kamphorst M., Abubakar I. i wsp.: Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur. Respir. J.*, 2010; 36: 925-949
2. What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS. Geneva, World Health Organization, 1999
3. Migliori G.B., Centis R.: Tuberculosis control in low-prevalence countries of Europe. W: Raviglione M.C., red.: Reichman and Hershfield's tuberculosis. *Lung Biology in Health and Disease*. Wyd. 3. Informa Healthcare, USA, Inc.,

2006; 219: 747-766

4. Korzeniewska-Koseła M., red.: Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2009 r. Warszawa, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, 2010

5. Lobue P., Menzies D.: Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirol.*, 2010; 15: 603-622

6. Leung C.C., Rieder H.L., Lange C., Yew W.W.: Treatment of latent inection with M. tuberculosis: update 2010. *ERJ Express*, published on 06.08.2010

7. Landry J., Menizes D.: Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2008; 12: 1352-1364

8. Pai M., Zwerling A., Menzies D.: Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann. Intern. Med.*, 2008; 149: 177-184

9. Ehlers S.: Lazy, dynamic or minimally recrudescant? On the elusive nature and location of the mycobacterium responsible for latent tuberculosis. *Infection*, 2009; 37: 87-95

10. Kopanoff D.E., Snider D.E., Caras G.J.: Isoniazid-related hepatitis: a US Public Health Service cooperative surveillance study. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1978; 117: 991-1001

11. Jakubowiak W., Korzeniewska-Koseła M., Kuś J., Michałowska-Mitczuk D., Wesolowski S., Ziegman M., Zwolska Z.: Podręcznik gruźlicy - zalecenia NPZG. Warszawa, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, 2001

12. Apers L., Colebunders R., Nachego J.B., National Institute for Health and Clinical Excellence: Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London, Nice, 2006.

www.nice.org

13. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva, World Health Organization, 2006

14. Implementing the WHO Stop Strategy. A Handbook TB control programmes. World Health Organization, 2008

15. Smieja M., Marchetti C., Cook D., Smail F.M.: Isoniazid for preventing tuberculosis In non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1999; 1: CD001 363. DOI:10.1002/14 651 858.CD001 363

Więcej informacji znajdą Państwo na stronie <http://www.mp.pl>

Copyright © 1996 - 2011 Medycyna Praktyczna