



Република Србија  
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

**Смернице за преглед особа из  
контакта са оболелима од  
туберкулозе**

Београд, 2010.

Ova publikacija je pripremljena i štampana u okviru projekta Ministarstva zdravlja Republike Srbije "Kontrola tuberkuloze u Srbiji" sredstvima donacije Globalnog fonda za borbu protiv AIDS-a, tuberkuloze i malarije.

Publikaciju su pripremile:

dr Radmila Ćurčić  
prim. dr Lidija Sagić  
prof. dr Vesna Kuruc

uz pomoć članova Republičke komisije za tuberkulozu koji su angažovani u okviru projektnog tima tuberkuloze Ministarstva zdravlja.

# Sadržaj

1. Uvod
2. Definicije
3. Ciljevi ispitivanja kontakata
4. Verovatnoća i rizik od transmisije
  - 4.1 Relativna zaraznost indeksnog slučaja
  - 4.2 Infektivni period
  - 4.3 Mesto transmisije
  - 4.4 Osetljivost kontakata
5. Dijagnostičke metode u ispitivanju kontakata
  - 5.1 Tuberkulinska kožna proba
  - 5.2 IGRA (Interferon-Gamma Release Assay) testovi
  - 5.3 Druge dijagnostičke metode
6. Otkrivanje osoba iz kontakta i utvrđivanje prioriteta ispitivanja
7. Evaluacija i vreme pregleda TB kontakata
  - 7.1 Hitno ispitivanje kontakta visokog prioriteta
  - 7.2 Evaluacija kontakata visokog prioriteta nakon perioda “prozora“
  - 7.3 Potreba za širim pregledom kontakata
  - 7.4 Evaluacija kontakata srednjeg prioriteta
8. Zbrinjavanje latentne tuberkulozne infekcije (LTBI)
  - 8.1 Terapija LTBI
  - 8.2 Alternative terapiji
  - 8.3 Praćenje kontakata sa obolelima koji imaju multirezistentnu (MDR TB) ili ekstenzivno rezistentnu tuberkulozu (XDR TB)
9. Kontrola mini-epidemija
10. Monitoring i evaluacija pregleda kontakata
11. Pregledi kontakata u ustanovama grupnog smeštaja
  - 11.1 Zatvori
  - 11.2 Letovi avionom
  - 11.3 Škole
  - 11.4 Zdravstvene ustanove
  - 11.5 Domovi za stara lica
  - 11.6 Beskućnici i centri za beskućnike
  - 11.7 Izloženost životinjama zaraženim *M. bovis*

12. Obaveštavanje javnosti

13. Primeri smernica za ispitivanje kontakata iz Velike Britanije

14. Literatura

Shema pregleda kontakata

## 1. Uvod

Primarni cilj svih programa kontrole tuberkuloze (TB) treba da bude brza identifikacija i lečenje zaraznih slučajeva tuberkuloze, u cilju smanjivanja perioda transmisije infekcije u zajednici. Rano otkrivanje i odgovarajuće lečenje osoba sa zaraznom tuberkulozom smanjuje rizik ekspanzije u zajednici. Kao rezultat toga smanjuje se buduća incidenca tuberkuloze, jer prevalenca infekcijom *Mycobacterium tuberculosis* vremenom opada. Stop TB strategija i vodiči Svetske zdravstvene organizacije (SZO), daju okvir za efikasnu kontrolu tuberkuloze.

Aktivno otkrivanje slučajeva tuberkuloze i odgovarajuće lečenje ili praćenje osoba koje su se u skorije vreme inficirale mikobakterijumom tuberkuloze, zbog čega su pod rizikom da razviju aktivnu bolest, značajne su komponente strategije eliminacije TB. Ispitivanje kontakata se smatra efikasnim načinom otkrivanja sveže inficiranih osoba, što je suštinska komponenta eliminacije tuberkuloze u mnogim zemljama sa niskom incidencom oboljevanja.

Tokom 2006. godine sprovedena su istraživanja čiji je cilj bio da utvrde praksu ispitivanja kontakata u Evropi i osmisle nacionalne strategije aktivnog otkrivanja slučajeva TB u zemljama evropskog regiona SZO. Utvrđeno je da postoje razlike, uprkos činjenici da sve zemlje rade skrining bliskih kontakata sa mikroskopski pozitivnim slučajevima plućne tuberkuloze.

## 2. Definicije

Pod *tuberkulozom* se podrazumeva svaka klinički, bakteriološki, histološki i/ili radiološki potvrđena aktivna bolest. *Latentna infekcija M. tuberculosis (LTBI)* se obično definiše kao infekcija *M. tuberculosis complex*-om, koja se manifestuje reakcijom na kožni test tuberkulinom i/ili pozitivnim IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*) testom, bez ijednog kliničkog ili radiološkog znaka aktivne bolesti. Međutim, biološka priroda LTBI je i dalje kontroverzna. Direktna identifikacija osoba koje su hronično inficirane živim *M. tuberculosis*, a bez ispoljavanja aktivne bolesti, trenutno nije moguća. Testovi koji se koriste u kliničkoj praksi za identifikaciju osoba sa LTBI, *in vivo* tuberkulinski kožni test i *ex vivo* interferon- $\gamma$  esej (IGRA), otkrivaju upamćeni imuni odgovor na antigene bakterija, a ne latentnu infekciju. Nije poznato koliki je udeo zaista latentno inficiranih, među osobama sa perzistentno pozitivnim imunim odgovorom na tuberkulinsku kožnu probu i IGRA testove.

*Indeksni slučaj* je novotkriveni slučaj plućne tuberkuloze sa nalazom bacila direktnom mikroskopijom sputuma i/ili na kulturi.

## 3. Ciljevi ispitivanja kontakata

Udeo sekundarnih slučajeva TB među kontaktima novootkrivenih slučajeva tuberkuloze zavisi od karakteristika izvora, definicije "kontakta" i trajanja ekspozicije kontakta indeksnom slučaju. Ako se ispitivanje fokusira na kontakte slučajeva sa bakteriološki potvrđenom tuberkulozom respiratornog trakta u područjima u kojima program kontrole tuberkuloze dobro funkcioniše, može se otkriti oko 1% sekundarnih slučajeva TB.

Rizik progresije latentne TB u manifestnu bolest je najveći odmah nakon inkubacionog perioda od 6 nedelja, koliko je potrebno da se manifestuje imunobiološki odgovor. Nakon toga, rizik opada eksponencijalno tokom narednih približno sedam godina. Posle ovog perioda, postignut nivo incidence može da perzistira godinama, čak decenijama. U velikim

analizama ispitivanja kontakata u zemljama sa visokom i srednjom incidencijom, utvrđeno je da oko 50% bliskih kontakata ima pozitivan kožni tuberkulinski test. Brojne studije rađene tokom godina, daju različitu procenu učestalosti razvoja aktivne tuberkuloze nakon primarne infekcije *M. tuberculosis*. Od svih osoba koje su razvile aktivnu bolest, polovina je obolela tokom prve godine nakon infekcije, a 30% u drugoj godini od infekcije. Incidenca oboljevanja je značajno determinisana životnim dobom u kome se infekcija desila. Ona se kreće od 30-40% među odojčadima, do 2% među decom u osnovnoj školi. Posmatrajući osobe koje razviju aktivnu tuberkulozu tokom prvih 7 godina nakon infekcije, oko 60% se razboli tokom prve, a kumulativno 80% tokom prve dve godine nakon konverzije tuberkulinskog kožnog testa. Rizik od razvoja aktivne tuberkuloze tokom životnog veka određen je rizikom tokom prvih nekoliko godina, kumulativnom incidencijom tokom perioda niske incidence, kao i očekivanom dužinom života. Procenjuje se da je, ukoliko je do infekcije došlo tokom detinjstva (a nakon perioda najvećeg rizika), rizik za razvoj aktivne bolesti kumulativno oko 10-20%.

#### ***Ciljevi ispitivanja kontakata su:***

- smanjivanje morbiditeta i mortaliteta od tuberkuloze ranim otkrivanjem i lečenjem kontakata;
- smanjivanje dalje transmisije TB infekcije ranom detekcijom mogućih (sekundarnih) izvora infekcije;
- doprinosenje eliminaciji tuberkuloze prevencijom budućih slučajeva tuberkuloze u populaciji, otkrivanjem i preventivnim lečenjem inficiranih kontakata kod kojih postoji rizik za razvoj aktivne bolesti.

U nekim situacijama potrebno je ***tragati za slučajem koji je izvor infekcije***. To je najčešće potrebno kada postoji velika verovatnoća da je došlo do nedavne transmisije, kao u sledećim situacijama:

1. kada se otkrije dete mlađe od 5 godina sa TB infekcijom ili aktivnom bolešću, bez poznatog izvora infekcije;
2. kada se otkrije osoba sa sumnjom na primarnu TB, bez poznatog izvora infekcije;
3. kada se u ustanovi visokog rizika otkrije grupa osoba kod kojih je došlo do konverzije tuberkulinske kožne probe ili IGRA testova.

## **4. Verovatnoća i rizik od transmisije**

### **4.1 Relativna zaraznost indeksnog slučaja**

Svakog obolelog od tuberkuloze potrebno je intervjuisati što je pre moguće (najbolje unutar tri dana od postavljanja dijagnoze), kako bi se procenila potreba i hitnost ispitivanja kontakata. Obim ispitivanja kontakata će zavisići od zaraznosti bolesnika, dužine perioda njegove zaraznosti, mesta transmisije, osetljivosti inficiranih kontakata u odnosu na rizik progresije u aktivnu bolest i broja otkrivenih zaraženih osoba.

Uz mali broj izuzetaka, samo bolesnici sa plućnom ili laringealnom tuberkulozom mogu preneti infekciju na druge osobe i mogu se definisati kao infektivni slučajevi. Kod HIV inficiranih osoba sa malim brojem CD4T-limfocita, zatim kod obolelih sa tuberkuloznim pleuritisom i medijastinalnom ili hilarnom tuberkulozom limfnih žlezda, kulture sputuma

moгу pokazati porast *M. tuberculosis*, čak i bez abnormalnosti na radiogramu pluća. Veoma retko i vanplućna tuberkuloza može dovesti do transmisije infekcije tokom medicinskih procedura pri kojima se oslobađa aerosol. Kod svakog bolesnika sa vanplućnom tuberkulozom, neophodno je isključiti plućnu bolest pregledom ispljuvka direktnom mikroskopijom i kultivisanjem.

Potencijal zaraznosti se povezuje sa mogućnošću bolesnika da izbacii bacile u spoljašnju sredinu i sa brojem bacila koji su izbačeni. Bilo koji respiratorni manevar (pričanje, pevanje, kašljanje, kihanje) proizvodi aerosol. Što je veća fizička sila manevra, veći je i broj izbačenih čestica a manja je njihova veličina, što olakšava prodor u respiratorni trakt. Od praktičnog značaja za prenošenje *M. tuberculosis* je učestalost manevra - kod tuberkuloze je posebno značajan kašalj. Broj bacila koji se nalazi u izbačenim kapljicama zavisi od postojećih lezija u respiratornom traktu i njihove komunikacije sa disajnim putevima. Najveći broj bacila se nalazi u kavernoznim lezijama, gde može da bude veći i od 100 miliona jedinica koje su sposobne da formiraju kolonije. Ako je sputum dat pri spontanom kašlju pozitivan na direktnoj mikroskopiji, čak i oskudno pozitivni nalazi ukazuju na minimalnu koncentraciju od oko 5.000 do 10.000 bacila u mililitru sputuma. Nasuprot tome, senzitivnije metode kao što je kultivisanje, mogu detektovati i 10 do 100 bacila u mililitru sputuma. Udeo direktno sputum negativnih, a kulturom pozitivnih tuberkuloznih bolesnika koji su odgovorni za prenošenje infekcije, zavisi od broja obolelih u zajednici pre postavljanja dijagnoze. Ovi bolesnici mogu biti odgovorni za oko 10% svih transmisija koje dovode do pojave sekundarnih slučajeva tuberkuloze. U industrijalizovanim zemljama retko se radi direktni pregled sputuma mikroskopijom. Umesto toga, sputum se obično koncentriše centrifugiranjem ili se, ukoliko bolesnik ne može da iskašlje, radi indukcija sputuma, bronhoalveolarna lavaža, ili neke druge metode kojima se povećava senzitivnost dijagnostike. Iz tog razloga, pojam „direktno mikroskopijom pozitivan“ više nema isto značenje kao u prošlosti. Kao posledica toga, udeo u transmisiji obolelih koji su samo kultura pozitivni je značajno smanjen. Karakteristike koje određuju najpotentnije prenosiocce infekcije prikazane su na tabeli 1.

**Tabela 1:** Odlike indeksnog slučaja povezane sa transmisijom tuberkuloze

- Anatomsko mesto TB: plućna ili laringealna TB;
- Produkcija sputuma;
- Rezultati direktne mikroskopije sputuma;
- Rezultati kulture sputuma;
- Postojanje kaverni;
- Kašljanje;

Zbog promena metodologije bakterioloških pregleda i porasta broja pozitivnih bolesnika koji su otkriveni drugim metodama (a ne direktnom mikroskopijom), pragmatičan pristup u definisanju potencijalnog prenosioca zaraze bacilima tuberkuloze podrazumeva da je to bolesnik kod koga su izolovani acidoalkoholno rezistentni bacili ili *M. tuberculosis* iz uzorka respiratornog trakta, izuzimajući biopsiju.

## 4.2 Infektivni period

Kašnjenje u postavljanju dijagnoze, od strane bolesnika ili od zdravstvene službe, jeste najznačajnija odrednica perioda zaraznosti. Postoji značajan broj podataka koji potvrđuju opadanje infektivnosti nakon uvođenja terapije, što je rezultat rane baktericidne aktivnosti antituberkulotskih lekova, a potvrđeno je bakteriološkim ispitivanjima.

Nasuprot tome, vreme nastanka zaraznosti ne može se objektivno odrediti, te zbog toga smernice za određivanje perioda zaraznosti pre postavljanja dijagnoze moraju biti pragmatično definisane. Smatra se da slučajevi plućne tuberkuloze postaju zarazni u vreme nastanka kašlja. Ukoliko ne postoji podatak o kašlju, vreme pojave drugih simptoma koji se mogu povezati sa tuberkulozom može se koristiti za određivanje perioda početka zaraznosti.

Veliki broj identifikovanih zaraženih kontakata pokreće pitanje o trajanju zaraznosti indeksnog slučaja. U cilju određivanja infektivnog perioda tokom čijeg trajanja treba da se identifikuju kontakti, mogu se koristiti sledeća pravila:

- Slučajeve plućne tuberkuloze sa mikroskopski pozitivnim sputumom treba smatrati potencijalno infektivnim od trenutka kada su počeli da kašlju (najviše do tri meseca). Postojanje kaverni na radiogramu pluća ukazuje na povećani stepen zaraznosti.
- Slučajeve plućne TB sa pozitivnom kulturom i sa mikroskopski negativnim sputumima, treba smatrati infektivnim jedan mesec pre datuma postavljanja dijagnoze tuberkuloze. Kašljanje i postojanje kaverni na radiogramu pluća ukazuju na veći stepen zaraznosti.
- Osobu sa tuberkulozom pluća osetljivom na antituberkulotske lekove prve linije, treba smatrati infektivnom:
  - dok ne prođe period od najmanje dve nedelje od početka primene standardne antituberkulotske terapije (bez sumnje na ili dokaza da se radi o rezistentnoj tuberkulozi) i
  - dok se ne počnu povlačiti simptomi.

Ipak, period od dve nedelje se ne može se smatrati pravilom. Neki bolesnici nikada ne prenose infekciju, dok drugi to čine tokom dužeg vremenskog perioda. Teško je odrediti koliko se kontakata inficira nakon što oboleli započnu uzimanje terapije. Kada su bolesnici hospitalizovani, oni su potencijalna opasnost za druge, vulnerabilnije osobe. Ukoliko je neophodna produžena hospitalizacija, moraju se preduzeti sve potrebne mere za smanjivanje rizika od nozokomijalne transmisije, sve do prestanka iskašljavanja živih bacila. U slučajevima rezistentne tuberkuloze, mora se uzeti u obzir produžen period zaraznosti.

## 4.3 Mesto transmisije

Karakteristike okruženja su ključne odrednice koje određuju verovatnoću transmisije. U spoljašnjoj sredini zaražavanje je gotovo nemoguće, osim u slučajevima kada su izvor i osetljiva osoba na jako maloj udaljenosti (razgovor). Na otvorenom prostoru je disperzija bacila trenutna i sunčeva svetlost brzo ubija bacile. Nasuprot tome, u zatvorenom prostoru bacili su potencijalno zarobljeni, rasuti po prostoriji i mogu se održati u vazduhu tokom dužeg perioda vremena.

Veličina prostorije, cirkulacija vazduha, ventilacija i količina sunčevog svetla su značajne determinante verovatnoće transmisije infekcije. Zbog toga, istraživanje na licu mesta treba da pruži dodatne informacije u cilju procene rizika od transmisije tuberkuloze i pomaže da se identifikuju dodatni kontakti.



#### 4.4 Osetljivost kontakata

Kontakti kod kojih je najveća opasnost da se nakon infekcije razvije aktivna tuberkuloza i koji zbog toga mogu imati najviše koristi od preventivnog lečenja, nabrojani su u tabeli 2. Ovi kontakti treba da imaju prioritet u proceni rizika od infekcije i aktivne bolesti. PPD i IGRA testovi mogu biti lažno negativni kod imunokompromitovanih pacijenata.

**Tabela 2:** Stanja koja povećavaju rizik od progresije infekcije u aktivnu TB

Stanje	OR ili RR
1. Imunosupresija	
a. HIV pozitivnost i pozitivnost tuberkulinskog kožnog testa	50-110
b. AIDS	110-170
c. Transplantacija organa povezana sa imunosupresivnom terapijom.	20-74
d. Primena anti-TNF-alfa terapije	1,5-17
e. Kortikosteroidi > 15mg/dnevno tokom 2-4 nedelje	4,9
2. Maligniteti	4-8
a. Hematološki maligniteti (leukemije, limfomi)	16
b. Karcinomi glave, vrata i pluća	2,5-6,3
3. Gastrektomija	2,5
4. Jejunioilealni bajpas	27-63
5. Silikoza	30
6. Hronična bubrežna insuficijencija / hemodijaliza	10-25
7. Šećerna bolest	2-3,6
8. Pušenje	2-3
9. Zloupotreba alkohola	3
10. Pothranjenost	2-2,6
11. Starost ispod 5 godina	2-5

OR (*odds ratio*)- unakrsni odnos: iz retrospektivnih, nekohortnih studija;

RR (*relative risk*)- relativni rizik: iz prospektivnih, kohortnih studija;

Deca ispod 2 godine starosti imaju veći rizik od progresije infekcije u aktivnu bolest, dok deca starosti od 2 do 4 godine, imaju manji rizik za razvoj tuberkuloze (Tabela 3). Ipak, sva deca mlađa od 5 godina imaju povećan rizik od meningealne i/ili diseminovane tuberkuloze u poređenju sa odraslima. Kao i kod odraslih, većina obolevanja se dešava tokom prvih 6 do 12 meseci od primarne infekcije. Štaviše, veća dužina očekivanog životnog veka dece, doprinosi kumulativno većem riziku od obolevanja, kasnije tokom života. Zbog toga su deca mlađa od 5 godina glavna ciljna grupa u ispitivanju kontakata.

**Tabela 3:** Rizik od tuberkuloze posle infekcije kod imunokompetentne dece

<b>Životna dob u vreme primarne infekcije</b>	<b>Rizik od plućne ili medijastinalne bolesti (%)</b>	<b>Rizik od TB meningitisa i diseminovane tuberkuloze (%)</b>
< 12 meseci	30-40	10-20
12-24 meseca	10-20	2-5
2-4 godine	5	0,5
5-10 godina	2	< 0,5
> 10 godina	10-20	< 0,5

## 5. Dijagnostičke metode u ispitivanju kontakata

Dijagnoza aktivne tuberkuloze se zasniva najpre na visokom stepenu sumnje koja proističe iz anamneze, fizikalnog pregleda, radioloških metoda i laboratorijskih rezultata. Laboratorijska potvrda se postiže mikroskopijom direktnih preparata, izolacijom *M. tuberculosis* u kulturi i primenom molekularnih testova za detekciju i tipizaciju bacila tuberkuloze. Dijagnoza može biti potkrepljena vizuelizacijom interakcije između domaćina i patogena (patohistologija), ili merenjem imunološkog odgovora, kao što je kasna hipersenzitivna kožna reakcija. Nekad je u cilju postavljanja dijagnoze potrebno uzeti uzorke sa različitih mesta, respiratorne i druge sekrete, krv, različite telesne tečnosti ili tkiva.

Za razliku od aktivne tuberkuloze, LTBI se obično dijagnostikuje postojanjem pozitivnog kasnog hipersenzitivnog odgovora kod kožne tuberkulinske probe, korišćenjem prečišćenog proteinskog derivata (PPD) kao antigena. IGRA su novi, *ex vivo* krvni testovi koji imaju veću specifičnost, a istu senzitivnost u dijagnostici sveže (skorašnje) infekcije *M. tuberculosis*.

Ni IGRA testovi, ni tuberkulinska kožna proba, nisu namenjeni za postavljanje dijagnoze tuberkuloze jer ne prave razliku između latentne infekcije i aktivne bolesti. Ipak, zbog visoke prediktivne vrednosti negativnih rezultata testa u zdravoj populaciji sa niskom prevalencom, negativni IGRA test se može koristiti kao argument koji potkrepljuje isključenje dijagnoze tuberkuloze.

Najpoželjniji je onaj test kojim bi mogla da se postavi dijagnoza latentne infekcije *M. tuberculosis* i sa velikom verovatnoćom predvidi kasniji razvoj bolesti. Neke studije sugerišu da su IGRA testovi superiorniji u ovome od kožne tuberkulinske probe, ali ima i onih koji to ne potvrđuju.

### 5.1 Tuberkulinska kožna proba

Tuberkulinska kožna proba je u Evropi i dalje u širokoj upotrebi kao skrining metoda za identifikaciju osoba sa pozitivnim imunim odgovorom na *M. tuberculosis*. Intradermalno ubrizgavanje tuberkulina, zbog razvoja imunološke memorije protiv mikobakterijskih antigena, dovodi do ispoljavanja reakcije kasne preosetljivosti, koja se manifestuje lokalnom kožnom induracijom 48-72 sata nakon ubrizgavanja antigena. Tuberkulinska kožna reakcija se ispoljava 2 do 8 nedelja nakon infekcije *M. tuberculosis*. Meri se najveći transverzalni promer induracije u milimetrima. Pažljivo palpiranje i zaokruživanje induracije olovkom doprinose tačnosti merenja.

Komercijalno najčešće korišćen tuberkulin u Evropi je PPD RT23 (Statens Serum Institut, Copenhagen), standardizovan prema PPD-S.

### ***Senzitivnost tuberkulinskog testa***

Senzitivnost tuberkulinskog kožnog testa, nakon davanja standardne doze tuberkulina koja je ekvivalentna dozi od 5 TU PPD-S (npr. 2 TU PPD RT23), se karakteriše normalnom distribucijom sa srednjom vrednošću od 16 do 18 mm. U slučaju da ne postoji nikakva značajna ukrštena reakcija koja je posledica infekcije oportunističkim mikobakterijama ili prethodne BCG vakcinacije, distribucija reakcije među bolesnicima sa bakteriološki potvrđenom tuberkulozom identična je onoj među zdravom decom (verovatno inficiranom *M. tuberculosis*) i konzistentna je u celoj populaciji (Tabele 4a. i 4b.).

<b>Tabela 4a.</b> Učešće bolesnika sa potpunom anergijom (induracija 0 mm) na tuberkulinski test među pacijentima kojima je raden PPD	
<b>Pacijenti</b>	<b>Procenat anergije</b>
Deca sa bakteriološki potvrđenom tuberkulozom	14 %
Odrasli sa potvrđenom tuberkulozom na kulturi, a bez vidljive imunosupresije	2-5 %
Odrasli sa direktno mikroskopski pozitivnom tuberkulozom i HIV infekcijom	25 %
<b>Tabela 4b.</b> Senzitivnost tuberkulinskog testa među pacijentima sa pozitivnom kožnom reakcijom	
<b>Granična vrednost</b>	<b>Senzitivnost</b>
>= 5 mm	95-99
>= 10 mm	91-95
>= 15 mm	67-80

Proporcija nereaktivnih pacijenata i verovatno zdravih osoba inficiranih *M. tuberculosis*, određena je različitim faktorima povezanim sa relativnom ćelijskom imunodefijencijom ili faktorima povezanim sa tehničkim nedostacima na bilo kom koraku procesa testiranja i čitanja rezultata (Tabela 5-a).

**Tabela 5-a.** Mogući uzroci lažno negativne kožne tuberkulinske probe

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Životna dob &lt; 6 meseci</li><li>2. Životna dob &gt; 65 godina</li><li>3. Oštećenje ćelijskog imuniteta (AIDS, poremećaji limfatičnog sistema)</li><li>4. Akutne ili nedavne teške virusne infekcije (male boginje, zaušci, rubeola, grip)</li><li>5. Imunizacija živim vakcinama unazad 6 nedelja (male boginje, zaušci, rubeola, žuta groznica)</li><li>6. Teške bolesti ( karcinom)</li><li>7. Sistemska kortikosteroidna terapija (&gt;15 mg ekvivalenata prednizolona) ili lečenje imunosupresivnim lekovima</li><li>8. Uznapredovala plućna tuberkuloza, tuberkuloza centralnog nervnog sistema, diseminovana tuberkuloza</li><li>9. Sarkoidoza</li><li>10. Malnutricija</li><li>11. Period prozora kod manifestnih imunih odgovora na infekciju <i>M. tuberculosis</i></li><li>12. Greške pri aplikaciji (nekompletna ili subkutana injekcija, neodgovarajuća količina tuberkulina, neodgovarajuće čuvanje tuberkulina)</li><li>13. Greške pri očitavanju (suviše rano ili suviše kasno)</li></ol>
---

Svi ovi faktori imaju nepovoljan efekat na senzitivnost tuberkulinskog kožnog testa. HIV infekcija je najснаžniji poznati faktor snižavanja reaktivnosti na tuberkulinski kožni test kod osoba latentno inficiranih *M. Tuberculosis*, ili obolelih od tuberkuloze.

### **Specifičnost tuberkulinskog testa**

Za razliku od senzitivnosti testa, njegova specifičnost značajno varira zbog ukrštenih reakcija koje su posledica prethodne infekcije drugim mikobakterijama. Antigeni u tuberkulinu su specifični za rod *Mycobacterium*, ali ne i za vrstu *M. tuberculosis*. Najviše zajedničkih antigena se nalazi u *M. tuberculosis* complex-u. Vakcinacija BCG-om dovodi do jednake distribucije među reaktorima ubrzo nakon vakcinacije, ali ta reaktivnost progresivno iščezava tokom narednih godina. Različiti sojevi BCG-a izazivaju različite stepene postvakinalne alergije.

Preosetljivost na tuberkulin, koja je rezultat infekcije mikobakterijama (uključujući i BCG vakcinaciju), može tokom godina postepeno da iščezava. Ako se kožni testovi rade posle tog perioda iščezavanja, reakcija može biti minimalna ili potpuno odsutna. Međutim, stimulacijom prvog PPD testa može se pojačati veličina reakcije u drugom PPD testu, urađenom 1 nedelju do 1 godine kasnije - "buster reakcija". Konverzija tuberkulinskog testa izazvana pojačavanjem odgovora na prethodnu infekciju *M. tuberculosis*, netuberkuloznim mikobakterijama ili BCG vakcinacijom, ne može se razlikovati od konverzije izazvane skorašnjom infekcijom *M. tuberculosis*. Zbog toga se preporučuje da se radi „**inicijalno testiranje u dva koraka**“. Ukoliko je nakon prvog PPD testa dobijen pozitivan nalaz, smatra se da je osoba inficirana *M. tuberculosis* i dalje se postupa shodno tom rezultatu. Ukoliko je rezultat negativan, drugi korak „inicijalnog testiranja u dva koraka“ je ponavljanje testa nakon 1-3 nedelje. Ako je rezultat ovog drugog testa pozitivan, osoba ima LTBI, a ukoliko je i ovaj negativan, smatra se da osoba nije inficirana *M. tuberculosis*.

Jako je teško odrediti univerzalno primenljive granične vrednosti za pozitivnost tuberkulinskog testa, a koje bi proizašle iz optimalnog odnosa senzitivnosti i lokalno promenljive specifičnosti. Tabela 5-b prikazuje preporučene granične vrednosti pozitivnosti u odnosu na imunokompetentnost ciljne grupe i BCG vakcinalni status.

**Tabela 5-b.** Preporučene granične vrednosti pozitivnosti PPD testa pri ispitivanju kontakata

Verovatnoća infekcije	Ciljna grupa		PPD induracija	
			BCG nevakcinisani ili vakcinisani mlađi od 12 meseci	BCG vakcinisani stariji od 12 meseci
<b>Visoka</b>  (bliski kontakti direktno pozitivnih TB bolesnika, očekivana prevalenca infekcije $\geq 10\%$ )	Imunokompetentni		$\geq 10\text{mm}$	$\geq 15\text{mm}$
	Imuno-kompromitovani	HIV	Negativan PPD ne isključuje TB infekciju	
		Druga stanja koja nose veći rizik za razvoj TB	$\geq 5\text{mm}$	
<b>Niska</b>  (drugi kontakti TB obolelih, očekivana prevalenca infekcije $\leq 10\%$ )	Imunokompetentni		$\geq 15\text{mm}$	PPD testiranje se ne preporučuje
	Imuno-kompromitovani	HIV	Negativan PPD ne isključuje TB infekciju	
		Druga stanja koja nose veći rizik za razvoj TB	$\geq 10\text{mm}$	

## 5.2 IGRA (Interferon-Gamma Release Assay) testovi

Za imunodijagnostiku tuberkuloze nedavno su razvijeni i postali su komercijalno dostupni testovi koji se izvode u uzorcima krvi. U pitanju su dve generacije enzimskog imunosorbentnog esaja (ELISA): QuantiFERON-TB® Gold i QuantiFERON-TB® Gold In-Tube (Cellestis Ltd., Carnegie, Australia), kao i enzimski imunospot esej (ELISPOT) T-SPOT.TB® (Oxford Immunotec, Abingdon, UK). Princip ovih testova je da na osnovu nivoa produkcije interferona gama (IFN- $\gamma$ ) utvrde postojanje imunog odgovora na antigene mikobakterija ESAT-6 (Early Secretory Antigenic Target) i CFP-10 (Culture Filtrate Protein). Oba antigena kodirana su sekvencom RD-1 (Region of Difference) koja je prisutna u genomu svih članova *M. tuberculosis* kompleksa, izuzev BCG sojeva. Sekvenca RD-1 nije prisutna u genomima većine oportunističkih mikobakterija, uz izuzetak vrsta *M. kansasii*, *M. marinum* i *M. szulgai*. QuantiFERON-TB® Gold In-Tube test sadrži i dodatni antigen TB7.7, koji je kodiran sekvencom phiRv2 (Phase-Inserted Region).

Kod oba testa detektuje se produkcija IFN- $\gamma$  nakon 16 do 24 sata inkubiranja ispitivanog uzorka sa navedenim antigenima *M. tuberculosis*. Razlika između testova sastoji se u tome da se primenom QuantiFERON-TB testova meri koncentracija solubilnog IFN- $\gamma$  u 1 ml pune krvi, dok se primenom T-SPOT.TB eseja utvrđuje broj IFN- $\gamma$  sekretujućih ćelija.

Kod imunokompromitovanih osoba (HIV infekcija, imunosupresivna terapija, hronična bubrežna insuficijencija), imuni odgovor kod IGRA testova na CFP-10 i ESAT-6, sa ili bez TB7.7, predstavlja specifičniji marker T ćelijske memorije prema *M. Tuberculosis*, nego kožni tuberkulinski test kod osoba sa prethodnom BCG vakcinacijom. Specifičnost izvođenja IGRA testova zahteva dobro opremljenu laboratoriju i stručno osoblje, a za samo uzimanje uzoraka krvi i njihov transport neophodna je dobra logistika. Rezultati IGRA testova se definišu kao "neodređeni" ako izostane očekivani rezultat u pozitivnoj i/ili negativnoj kontroli. Uzrok takvih rezultata su najčešće negativne reakcije pozitivne kontrole kod imunokompromitovanih osoba. Drugi uzroci su tehničke laboratorijske greške (skladištenje u frižideru ili zamrzavanje pre inkubacije što dovodi do ćelijske anergije), kao i neodgovarajuće rukovanje ili transport uzoraka. Kao i kod kožne tuberkulinske probe, antigen specifični odgovor koji detektuju IGRA testovi dostiže nivo detektabilnosti 2 do 8 nedelja nakon infekcije *M. tuberculosis*, ali još uvek nema dovoljno podataka koji bi potvrdili ovu pretpostavku.

### 5.3 Druge dijagnostičke metode

**Radiografija grudnog koša** je senzitivna metoda u identifikovanju plućne tuberkuloze. Izveštaji govore da je procenat normalnih radiograma grudnog koša kod slučajeva plućne tuberkuloze potvrđene na kulturama, oko 10% ili manje. HIV infekcija može značajno da izmeni radiološki nalaz, a procenat bolesnika sa normalnim radiogramom pluća se povećava sa porastom imunosupresije. Kompjuterizovana tomografija grudnog koša je indikovana u pojedinačnim slučajevima da bi se poboljšala radiološka dijagnostika tuberkuloze. Iako nalaz na radiogramu ili kompjuterizovanoj tomografiji pluća može ukazivati na tuberkulozu, ne može se reći da postoje promene koje su patognomonične za tuberkulozu. Kod osoba sa latentnom TB infekcijom, radiogram grudnog koša je obično normalan, ali se mogu videti promene koje ukazuju na staru tuberkulozu, kao što su kalcifikacije i fibrozne lezije.

**Anamneza** - svaki tuberkulozni kontakt mora da bude intervjuisan kako bi dao što više potrebnih informacija, u cilju procene individualnog rizika u odnosu na zaraznost izvora, kao i zbog tumačenja rezultata ispitivanja. Tokom intervjuja se posebno obraća pažnja na simptome, mogućnost da je nedavno došlo do zaražavanja, prethodno oboljevanje od tuberkuloze, osetljivost kontakta i ishod prethodnog lečenja ukoliko ga je bilo (Tabela 6.).

**Fizikalni pregled** je potreban kada kontakt ima simptome koji ukazuju na tuberkulozu, naročito ako je radiogram grudnog koša normalan, jer se mora uzeti u obzir i dijagnoza vanplućne tuberkuloze (limfatične, osteoartikularne, kožne i druge).

**Sputum:** - evropski standardi laboratorijskih pregleda su poznati. Svaki kontakt koji ima patološki nalaz na radiogramu grudnog koša ili simptome koji ukazuju na tuberkulozu, treba da da uzorke sputuma na pregled. Ako ne iskašljava spontano, preporučuje se uzimanje indukovanog sputuma, kojim se postižu isti rezultati kao i bronhoalveolarnom lavažom. Gastrična lavaža je specifična, ali je niske senzitivnosti i koristi se kao poslednji pokušaj dobijanja uzoraka za bakteriološki pregled kod dece, kada se ne može dobiti uzorak iz respiratornog trakta.

**Tabela 6.** Informacije koje je potrebno dobiti tokom razgovora sa kontaktom

1. Stepen ekspozicije indeksnom slučaju i mesto moguće transmisije
2. Rizik za postojanje prethodne infekcije *M. tuberculosis* (rođen u inostranstvu, prethodni kontakt sa tuberkulozom)
3. Status BCG vakcinacije
4. Rezultati prethodnih PPD i/ili IGRA testova
5. Životna dob
6. Anamnestički podaci vezani za tuberkulozu (tuberkuloza, latentna infekcija *M. tuberculosis*, prethodno lečenje antituberkuloticima ili preventivna terapija)
7. Anamneza ranijih bolesti i komorbiditeta (imunološki status, rizik od hepatitisa, drugi lekovi)
8. Simptomi tuberkuloze
9. Stanja vezana za moguću smanjenu istrajnost u lečenju

**Testovi amplifikacije nukleinskih kiselina** su skupi i kompleksni. Imaju odličnu specifičnost i rezultati se mogu dobiti za 3 do 24 časa. Senzitivnost je raznolika i često loša kod bolesnika sa direktno mikroskopski negativnim sputumom. Osnovna indikacija za primenu ovih testova je potreba za brzom identifikacijom uzročnika i određivanje profila rezistencije soja.

## 6. Otkrivanje osoba iz kontakta i utvrđivanje prioriteta ispitivanja

Prvo je potrebno intervjuisati indeksnog bolesnika o njegovoj socijalnoj mreži, dnevnim i nedeljnim aktivnostima u toku infektivnog perioda, u cilju utvrđivanja različitih grupa kontakata koje su mogle biti izložene infekciji. Sledeći korak je klasifikacija kontakata koji su bili izloženi zarazi, na osnovu stepena izlaganja i osetljivosti. Ovo će omogućiti uspostavljanje prioriteta, kako bi se započelo ispitivanje kontakta i pregled onih koji su pod visokim rizikom da dobiju bolest. Stepen izlaganja zavisi od intenziteta i dužine trajanja izlaganja infekciji (Tabela 7).

**Tabela 7.** Stepen izloženosti infekciji

<b>Intenzitet izloženosti</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Stepen <i>bliskosti</i> između kontakta i indeksnog bolesnika (seksualni partneri, stomatološke procedure i sl.)</li><li>- <i>Koncentracija</i> bacila u vazduhu, određena intenzitetom kašlja i koncentracijom bacila u sputumu</li><li>- <i>Volumen vazdušnog prostora koji se deli</i> i cirkulacija spoljašnjeg vazduha</li></ul>
<b>Trajanje izloženosti</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Kumulativno vreme</i> trajanja kontakta tokom pretpostavljenog infektivnog perioda</li></ul>

Kontakt se nakon toga klasifikuje na osnovu stepena izloženosti, u koncentričnim krugovima oko izvora infekcije, po principu kamena bačenog u vodu (Tabela 8).

**Tabela 8.** Klasifikacija kontakta u koncentričnim krugovima oko indeksnog slučaja na osnovu stepena izloženosti infekciji

<p><b>Prvi krug kontakta</b> (unutrašnji krug)</p>	<p><b>Blizak porodični kontakt</b> Osobe koje žive u istom domaćinstvu sa infektivnim slučajem. Porodičnim kontaktom se po definiciji može podrazumevati svakodnevni boravak u istom prostoru sa indeksnim slučajem.</p> <p><b>Blizak neporodični kontakt</b> Bliski neporodični kontakti se određuju na osnovu kumulativnog vremena izloženosti infekciji: 8 kumulativnih sati sa direktno pozitivnim TB bolesnikom, ili 40 kumulativnih sati sa kultura pozitivnim TB bolesnikom.</p>
<p><b>Drugi krug kontakta</b> (srednji krug)</p>	<p><b>Povremeni kontakt</b> Osobe koje rede provode vreme sa infektivnim slučajem. Ovo može uključiti česte posete domaćinstvu, prijatelje, rođake, nastavnike, kolege na poslu ili kontakt u slobodnom vremenu sa članovima kluba ili tima.</p>
<p><b>Treći krug kontakta</b> (spoljašnji krug)</p>	<p><b>Kontakt u zajednici (društveni kontakti)</b> Osobe koje žive u istoj zajednici ili pohađaju istu školu, sportski klub, radno mesto i koje mogu imati sporadični kontakt.</p>

Osobe u kontaktu koje imaju predispoziciju za razvoj tuberkuloze nakon infekcije (Tabela 2), trebalo bi prethodno identifikovati i dati im prioritet u ispitivanju. Kada su različite grupe kontakta identifikovane, kontakt se može klasifikovati po prioritetnim grupama, a na osnovu stepena izlaganja i osetljivosti (Tabela 9).

**Tabela 9.** Prioritetne grupe kontakata

<p><b>Kontakti visokog prioriteta</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Osetljiv, blizak (prvi krug) kontakt</li> <li>2. Blizak (prvi krug) kontakt</li> <li>3. Osetljiv, povremeni (drugi krug) kontakt</li> </ol>
<p><b>Kontakti srednjeg prioriteta</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Povremeni (drugi krug) kontakt</li> <li>2. Osetljiv, društveni (treći krug) kontakt</li> </ol>
<p><b>Kontakti niskog prioriteta</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Društveni (treći krug) kontakti</li> </ol>



## 7. Evaluacija i vreme pregleda TB kontakata

Da bi se utvrdilo prisustvo LTBI ili aktivne tuberkuloze, pregled TB kontakta bi trebalo uraditi prema ustaljenim načinima, počevši od kontakta visokog prioriteta. Tabele 7 i 8 daju nam šematski prikaz kada i kako da ispitujemo različite grupe prioriteta.

### 7.1 Hitno ispitivanje kontakta visokog prioriteta

Idealno bi bilo uraditi najpre ispitivanje kontakta visokog prioriteta, u okviru 7 dana nakon otkrivanja indeksnog slučaja. Na ovaj način će se otkriti aktivna tuberkuloza i/ili prisustvo LTBI, ukoliko je period infektivnosti indeksnog slučaja dugo trajao. U ostalim slučajevima otkriće se prethodna infekcija. Kontakti visokog prioriteta trebalo bi svakako da se ispituju Mantoux testom (PPD), osim ako nisu imunokompromitovani, imaju TB infekciju, aktivnu tuberkulozu ili prethodno dokumentovan pozitivan PPD. U tim slučajevima trebalo bi raditi IGRA testove i/ili radiografiju grudnog koša, kako bi se isključila aktivna plućna tuberkuloza. Da bi se izbeglo nepotrebno potenciranje PPD reakcije kod BCG vakcinisanih osoba, prvi tuberkulinski test bi trebalo uraditi nakon perioda „prozora“, potrebnog da se uspostavi imuni odgovor. Određenim kontaktima visokog prioriteta, paralelno sa PPD testom, treba uraditi radiografiju grudnog koša da bi se isključila aktivna bolest, a to podrazumeva:

1. osobe koje imaju simptome tuberkuloze,
2. HIV inficirane osobe i osobe koje imaju druga imunokompromitujuća stanja,
3. decu koja su mlađa od 5 godina.

Kod kontakta sa PPD reakcijom od 5 mm i više, trebalo bi uraditi radiografiju grudnog koša da bi se isključila aktivna bolest ili uočili znaci stare tuberkuloze pluća.

Kod svih kontakata sa promenama na radiografiji grudnog koša ili sa simptomima tuberkuloze, trebalo bi uzeti uzorke sputuma za ispitivanje i to nezavisno od veličine PPD reakcije.

Kada se isključi aktivna bolest, preventivnu terapiju treba započeti odmah kod *vulnerabilnih kontakata visokog prioriteta*, čak i ako je rezultat PPD-a negativan, induracija < 5 mm, a tu spadaju:

1. deca ispod 5 godina starosti,
2. kontakti koji imaju HIV infekciju ili drugu tešku imunodeficijenciju.

### 7.2 Evaluacija kontakata visokog prioriteta nakon perioda “prozora“

Kada je inicijalni PPD kod kontakta visokog prioriteta negativan, test se ponavlja za najmanje 8 nedelja (maksimalni period prozora) i to nakon poslednjeg kontakta sa indeksnim slučajem u toku njegovog infektivnog perioda.

Kod dece ispod 5 godina starosti terapija se može prekinuti ukoliko je drugi PPD ostao negativan. Ukoliko je dete u bliskom kontaktu sa indeksnim slučajem, a bolesnik je na kućnom lečenju, drugi PPD se mora raditi 8 nedelja nakon završetka infektivnog perioda

(obično 3 nedelje nakon započinjanja terapije), ili kada sputum postane direktno mikroskopski negativan. Ukoliko je dete uzrasta ispod 6 meseci, preventivna terapija mora biti data iako je drugi PPD negativan, ili se ona nastavlja do dovoljne starosti deteta (preko 6 meseci), kako bi odgovor na PPD bio pouzdan. U oba slučaja radiografiju grudnog koša treba ponoviti 2 meseca nakon prvog PPD, kako bi se isključila aktivna bolest. Kontakti sa HIV infekcijom ili drugim teškim imunodeficijencijama, treba da se pregledaju posle 2 meseca preventivne terapije. Po isključenju postojanja aktivne bolesti, trebalo bi da se sprovede pun preventivni tretman.

### **7.3 Potreba za širim pregledom kontakta**

Ispitivanje kontakta treba da se proširi i na grupe srednjeg prioriteta, ukoliko se potvrdi transmisija među visokoprioritetnim kontaktima. Ispitivanje se radi kada se utvrdi da:

- postoje kontakti koji imaju konverziju PPD reakcije,
- mala deca imaju pozitivnu PPD reakciju,
- kada se otkrije aktivna tuberkuloza među kontaktima,
- kada je prevalenca infekcije među ispitanim kontaktima značajno veća od očekivane za iste dobne grupe.

### **7.4 Evaluacija kontakata srednjeg prioriteta**

Pregled kontakata srednjeg prioriteta se radi kada se potvrdi transmisija među kontaktima visokog prioriteta.

Kontakti srednjeg prioriteta obično se samo jednom pregledaju i to posle perioda prozora i nakon pristizanja rezultata ispitivanja kontakta visokog prioriteta. Međutim, postoje situacije kada je veliki pritisak zajednice da se ovo ispitivanje uradi, kao u slučajevima izloženosti vulnerabilnih grupa, zatim dužeg kašnjenja u postavljanju dijagnoze kod visoko infektivnih bolesnika, kao i kod pojave sekundarnih slučajeva među kontaktima srednjeg prioriteta. U ovim slučajevima, ispitivanje kontakata srednjeg prioriteta može se planirati odmah nakon pregleda kontakata visokog prioriteta.

Kontakti niskog prioriteta se ispituju samo kada se dokaže transmisija među kontaktima srednjeg prioriteta. Ispitivanje se tada radi samo jednom, i to nakon perioda prozora (Tabela 10 i 11).

**Tabela 10.** Planiranje i vreme ispitivanja kontakta

	<b>Indekсни bolesnik Mikroskopski i/ili kultura pozitivan</b>	<b>U okviru nedelju dana od postavljanja dijagnoze TB</b>	<b>Nakon perioda prozora</b>
<b>Kontakt visokog prioriteta</b>	Vulnerabilni blizak kontakt Kontakt sa simptomima TB	PPD / IGRA Radiografija pluća	PPD / IGRA
	Blizak kontakt Osetljivi, povremeni kontakt	PPD / IGRA	PPD / IGRA
<b>Kontakt srednjeg prioriteta</b>	<b>Kada se dokaže transmisija među kontaktima visokog prioriteta</b>		
	Povremeni kontakt Osetljivi kontakti u zajednici		PPD / IGRA
<b>Kontakt niskog prioriteta</b>	Kontakti u zajednici		PPD / IGRA

**Tabela 11.** Planiranje i vreme ispitivanja

<b>Indekсни slučaj sa vanplućnom TB ili kultura negativnom plućnom TB</b>	Samo jedno ispitivanje
<b>Blizak kontakt</b>	PPD / IGRA / Radiografija pluća

## 8. Zbrinjavanje latentne tuberkulozne infekcije (LTBI)

### 8.1 Terapija LTBI

Za postavljanje dijagnoze LTBI, pored pozitivnog PPD testa i/ili IGRA testa, uslov je i normalna radiografija grudnog koša, kao i odsustvo simptoma tuberkuloze. Utvrđivanje LTBI nema smisla ukoliko se ne planira uvođenje adekvatne terapije i/ili praćenja svih osoba koje su u riziku da razviju TB. Adekvatna kontrola i eliminacija tuberkuloze uključuju pažljivo odmeravanje koristi od preventivne terapije kod pojedinih inficiranih osoba i to u odnosu na rizik oštećenja jetre, a posmatrano u odnosu na rizik od reinfekcije. Na tabeli 12 su prikazani najčešće korišćeni režimi za lečenje LTBI. Kada je izvor zaraze nepoznat ili kada nema rezultata ispitivanja osetljivosti na AT lekove, treba proceniti verovatnoću infekcije kontakta rezistentnim sojem i prilagoditi izbor terapijskog režima.

**Tabela 12.** Terapijski režimi za LTBI

Terapijski režimi	
6 meseci Isoniazid	6H
9 meseci Isoniazid	9H
4 meseca Rifampicin	4R
3 meseca Isoniazid -Rifampicin	3HR

Za antituberkulotske lekove je poznato da imaju neželjene efekte koji mogu uticati na saradnju pacijenata. Stoga bi trebalo edukovati obolela lica da prepoznaju simptome teških neželjenih efekata (hepatitis) i da prestanu sa konzumiranjem alkohola. Postoje indicije da kraći terapijski režimi dovode do smanjenja broja osoba koje prekidaju terapiju. Preporučuju se povremene posete pacijentima, kako bi im se dala podrška i pratilo njihovo stanje.

## 8.2 Alternative terapiji

Kada je preventivna terapija prekinuta ili još uvek nije započeta, kontakt bi trebalo:

1. da bude edukovan o simptomima i znacima tuberkuloze i potrebom za hitnim medicinskim pregledom ukoliko se pojave simptomi;
2. da bude edukovan o potrebi za medicinskim pregledima ukoliko prima imunosupresivnu terapiju (anti-TNF, steroide, hemioterapija karcinoma) ili ima druga imunokompromitujuća stanja;
3. da mu se uradi jednom ili dva puta godišnje radiografija grudnog koša, u toku naredne 2 godine od infekcije, kako bi se pratila pojava znakova aktivne bolesti.

## 8.3 Praćenje kontakta sa obolelima koji imaju multirezistentnu (MDR TB) ili ekstenzivno rezistentnu tuberkulozu (XDR TB)

Rezistencija na antituberkulotske lekove prve linije je važna stavka u praćenju tuberkuloze, jer može produžiti period u kome je bolesnik infektivan, a sa druge strane otežava uspešnost lečenja. Oboleli od MDR TB sa pozitivnom direktnom mikroskopijom sputuma, jednako je infektivan kao bolesnik sa TB osetljivom na lekove.

Nema kontrolisanih studija koje procenjuju efikasnost terapije LTBI kod osoba izloženih MDR TB i XDR TB. Ukoliko bi se započelo sa preventivnom terapijom, postoje preporuke da se primene dva oralna leka na koje je infektivni soj osetljiv.

Mogući terapijski režimi su: 1. Pyrazinamide i Ethambutol, 6-12 meseci.  
2. Pyrazinamide i Levofloxacin, 6-12 meseci.

Kontakt koji je inficiran MDR ili XDR TB sojem, bilo da prima preventivnu terapiju ili ne, trebalo bi da:

1. bude edukovan o simptomima i znacima TB i potrebom za hitnim medicinskim pregledom, ako se pojave simptomi;
2. bude edukovan o potrebi za medicinskim pregledima ukoliko prima imunosupresivnu terapiju (anti-TNF, steroidi, hemioterapija karcinoma);
3. obavlja preglede i radiografiju grudnog koša na 6 meseci, tokom 2 godine nakon infekcije, kako bi se pratila pojava znakova i simptoma aktivne bolesti.

## 9. Kontrola mini-epidemija

Mini-epidemija se može definisati kao pojava dva ili više slučajeva tuberkuloze (van jednog domaćinstva), koji se mogu povezati epidemiološkim istraživanjem ili molekularnim testovima, a koji se jave unutar godinu dana.

Kada dođe do pojave epidemije, pored rutinskih mera koje sprovodimo kao kod pregleda kontakata pojedinačnih slučajeva, neophodno je primeniti brojne dodatne mere. Kao prvo, preporučuje se formiranje komisije za kontrolu epidemije čije članove bi trebalo da čine: pneumoftziolog ili pulmolog, stručno lice iz zavoda za javno zdravlje, mikrobiolog i tehničko lice. Ova komisija bi trebalo da donosi odluke o svim aktivnostima, kao što su pregledi kontakata svih obolelih, koordinacija i komunikacija sa zajednicom, zdravstvenim radnicima i medijima. Rano i redovno slanje informacija su od najvećeg značaja, kako bi se eventualna uznemirenost u zajednici svela na minimum, unapredila saradnja i obezbedilo sprovođenje preporuka.

DNK fingerprinting metoda omogućava identifikaciju molekularnih klastera i isključuje mogućnost pojave pseudoklastera, zbog laboratorijske kontaminacije. Ukoliko postoje molekularni dokazi za klastere, oni moraju biti potvrđeni i podacima o postojanju epidemioloških i socijalnih veza između osoba iz klastera. Ovo je osnovni korak u potvrđivanju poznate i identifikaciji ranije neprepoznate veze, među slučajevima koji čine epidemiju. Sekundarni slučajevi sa neočekivanom vezom sa indeksnim slučajem, mogu predstavljati propust konvencionalnih načina određivanja širine kontakata, ili mogu otkriti neprepoznatu transmisiju infekcije u zajednici. Ukoliko se u dužem periodu nastavi sa otkrivanjem slučajeva koji pripadaju istom klasteru, to može da bude signal da postoji transmisija koja nije prepoznata i kontrolisana konvencionalnim metodama pregleda kontakata. U tom slučaju bi trebalo primeniti druge mere, kao što je skrining podgrupa sa povećanim rizikom nastanka infekcije.

## 10. Monitoring i evaluacija pregleda kontakata

Monitoring i evaluacija rezultata pregleda kontakata omogućiće da se:

- proceni da li su obaveštene i/ili pregledane sve osobe koje imaju povećan rizik za nastanak infekcije;
- proceni da li druge grupe osoba iz kontakta treba da budu pregledane;
- evaluiira organizacija, učinak i efikasnost primenjenih procedura pregleda kontakata;

- dodje do relevantnih podataka koji bi bili osnova za pravljenje smernica za pregled kontakata.

Evaluacija zbirnih rezultata o obuhvatu pregleda kontakata može biti korisna za procenu efikasnosti ove mere, kao i njene isplativosti.

Izveštaji o svim pregledima kontakata šalju se nadležnim institucijama.

## 11. Pregledi kontakata u ustanovama grupnog smeštaja

Pojava tuberkuloze u školama, zatvorima, bolnicama i svim drugim ustanovama gde postoji veći broj osoba u zajedničkim prostorijama, zahteva poseban pristup. Ovakve ustanove su posebno odgovorne za zdravlje korisnika. Stoga u takvim ustanovama može biti potrebno da se pregledi kontakata prošire i na kontakte nižeg prioriteta. Potreba za pregledima širih kontakata, procenjuje se na osnovu zaraznosti obolelog, stepena prenaseljenosti prostora i osetljivosti populacije (bolnice, dečije ustanove). Pri donošenju odluke treba uzeti u obzir da li postoji dokaz o prisustvu transmisije, kao i dokaz efikasnosti ovakvih pregleda. Trebalo bi takođe pregledati i osobe koje su putovale sa obolelima od TB na brodovima, u avionima i vozovima. Ponekad je potrebno raditi preglede kontakata i u retkim slučajevima transmisije vazduhom, od životinja i ljudi obolelih od tuberkuloze prouzrokovane *M. bovis*.

### 11.1 Zatvori

Smernice za kontrolu tuberkuloze u zatvorima stavljaju poseban značaj na rano otkrivanje bolesti, kontrolu infekcije, odgovarajuće lečenje osetljive i MDR tuberkuloze, kao i na nastavak lečenja posle izlaska iz zatvora. Smatra se da je prevalenca tuberkuloze veća u zatvorima, nego u civilnoj populaciji. Zna se da populacione grupe sa visokim rizikom za nastanak TB infekcije i bolesti, kao što su alkoholičari, narkomani, beskućnici, mentalno oboleli, kao i bivši zatvorenici, predstavljaju većinu zatvoreničke populacije. Sa druge strane, postoji malo dokaza o postojanju značajno povećanog rizika oboljevanja za zaposlene u zatvorima.

U velikom broju zemalja sa niskom stopom oboljevanja od TB, radi se skrining na TB pri dolasku na odsluženje zatvorske kazne. Zaposleni i zatvorenici koji su bili u kontaktu sa obolelim od bakteriološki potvrđene TB respiratornog trakta, treba da se pregledaju po istim principima za procenu rizika i kontrolu epidemije, kao i civilno društvo. Preglede bi trebalo obavljati u bliskoj saradnji sa lokalnom zdravstvenom službom. Mora se obezbediti završetak lečenja i nakon otpuštanja iz zatvora ili premeštanja u drugu zatvorsku ustanovu.

### 11.2 Letovi avionom

Pojava MDR i XDR tuberkuloze, dovele su u centar pažnje transmisiju infekcije *M. tuberculosis* tokom putovanja avionom. Smernice SZO preciziraju procedure i odgovornosti raznih organizacija i pojedinaca u slučaju postavljanja dijagnoze TB kod osobe koja je u bližjoj prošlosti letela avionom. Pregledi kontakata se rade kada je direktno pozitivni TB bolesnik bio na letu koji je trajao najmanje 8 sati, u protekla 3 meseca. Ukoliko se donese odluka o pregledu kontakata, pregledaju se svi putnici koji su sedeli u istom redu, dva reda ispred i dva reda iza obolelog. U principu, preglede ovih kontakata treba obaviti samo kada postoji dokaz o transmisiji TB infekcije nakon pregleda kontakata visokog prioriteta. Oboleli od tuberkuloze ne bi trebalo da lete avionom dok se ne dokaže da nisu zarazni.

### 11.3 Škole

Pregledi kontakata u školama su često komplikovani. Iako su principi organizacije pregleda kontakata u školama isti kao i u drugim okolnostima, učenike koji su bili u kontaktu sa direktno pozitivnim đakom ili nastavnikom, treba odmah posmatrati kao kontakte visokog ili srednjeg prioriteta. Ukoliko dođe do pojave epidemije u školi, veliki broj učenika može biti zaražen. Ispitivanje bi trebalo da se sprovede u skladu sa napred objašnjenim strategijama, a učenike treba pregledati po prioritetima postavljenim u odnosu na stvaran stepen ekspozicije (broj sati provedenih u istoj učionici nedeljno). Veoma je važna dobra komunikacija sa zaposlenima, roditeljima i zajednicom, kako bi se sprečili strah i neželjena medijska pažnja. Mora se voditi računa o tome da mediji dobiju i proslede tačne informacije. Ukoliko je oboleo učenik, a izvor infekcije nije poznat, neophodno je da se pored pregleda kontakata traga i za izvorom infekcije.

### 11.4 Zdravstvene ustanove

U zdravstvenim ustanovama moguća je nozokomijalna transmisija *M. tuberculosis*. Pregled kontakata obolelog člana osoblja ili hospitalizovanog bolesnika sa dokazanom infektivnom TB nakon procene rizika, sprovodi se po svim standardnim principima. Posebnu pažnju treba obratiti na imunokompromitovane bolesnike, kao i na zdravstvene radnike, uključujući laboratorijsko osoblje. Tokom procene rizika, takođe se mora uzeti u obzir i vreme koje je proteklo od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze TB, kao i propusti u kontroli infekcije. Ko će koordinisati preglede kontakata, zavisice od dogovora između zdravstvenih radnika ustanove u kojoj je otkrivena tuberkuloza i službi nadležnih za kontrolu tuberkuloze. Vulnerabilni kontakti i njihovi najbliži (porodica, neposredni saradnici), treba da budu obavešteni o mogućnosti ekspozicije i zaražavanja bacilom tuberkuloze.

### 11.5 Domovi za stara lica

Kada se radi pregled kontakata u domovima za stara lica, ne preporučuje se skrining na latentnu TB infekciju, niti preventivna terapija, zato što rizik transmisije TB infekcije opada sa godinama života, osim ako ne postoje dodatni faktori rizika.

Preporuke za preglede ovih grupa buhvataju:

- upitnik o simptomima bolesti, a potom i radiografiju pluća;
- obuku osoblja i štićenika o simptomima i znacima tuberkuloze, kao i uputstvo da se jave lekaru ukoliko dođe do pojave simptoma sumnjivih na tuberkulozu.

### 11.6 Beskućnici i centri za beskućnike

Incidencija i prevalencija tuberkuloze kod beskućnika i u centrima za beskućnike obično su visoke, a česte su i pojave mini epidemija. Prenatranost centara za beskućnike olakšava širenje infekcije. U ovim centrima bi trebalo razmatrati mogućnost skrininga kompletne populacije, prvenstveno fluorografijom.

### 11.7 Izloženost životinjama zaraženim *M. bovis*

Preglede bi trebalo raditi samo u slučajevima bliskog kontakta sa osobom obolelom od zarazne tuberkuloze izazvane *M. bovis*. Tu spadaju osobe koje su pile sveže mleko ili konzumirale nepasterizovane mlečne proizvode dobijene od krava sa tuberkuloznim

mastitisom. O tome treba misliti i u slučajevima čestog direktnog kontakta sa životinjama koje su bolovala od plućne bovine tuberkuloze ili tuberkuloznog mastitisa (veterinari, stočari). Postupak je isti kao i kod izloženosti *M. tuberculosis*.

## 12. Obaveštavanje javnosti

Zdravstveni radnici se često suočavaju sa velikim pritiscima zajednice, posebno kada se ispitivanje kontakata radi u velikim ustanovama ili posebno osetljivim institucijama. Potrebno je nekoliko dana da se sprovedu preporučene strategije i često ne postoji medicinski opravdana hitnost. Sa druge strane, zabrinutost i strah potencijalnih kontakata i njihovih porodica zahtevaju brze reakcije, u formi pravilnog informisanja i smirivanja straha. Kada su obavешteni i mediji, vreme za reakciju postaje još kraće, i nekada je na raspolaganju samo nekoliko sati. Zato je neophodno da se što ranije daju tačne informacije, kako kontaktima, tako i nadležnim zdravstvenim službama i zajednici. Da bi se smanjio negativan uticaj delimično tačnih ili netačnih informacija, nadležne zdravstvene službe bi trebalo da pripreme izjavu za štampu.

## 13. Primeri smernica za ispitivanje kontakata iz Velike Britanije

Ispitivanje kontakata: slučajevi TB u školi

- Nakon što je postavljena dijagnoza tuberkuloze učeniku, nastavniku ili osobi zaposlenoj u školi, konsultant za kontrolu zaraznih bolesti mora objasniti zaposlenima, roditeljima i medijima postupke za prevenciju i kontrolu. Saveti i preporuke za postupanje u ovim slučajevima se mogu dobiti od Jedinice za zaštitu zdravlja.
- Ukoliko je kod učenika dijagnostikovana direktno pozitivna tuberkuloza, sva deca iz razreda moraju biti pregledana.
- Ukoliko je kod nastavnika dijagnostikovana direktno pozitivna tuberkuloza, svi učenici kojima predaje moraju biti pregledani tokom naredna 3 meseca.
- Lekari koji sprovode preglede kontakata u školi, moraju uzeti u obzir proširenje pregleda na učenike i nastavnike koji su zajedno sudelovali u vannastavnim aktivnostima sa obolelom osobom, kao i nenastavno osoblje, na osnovu:
  - stepena zaraznosti indeksnog slučaja,
  - dužine vremena koje je indeksni slučaj proveo u kontaktu sa drugima,
  - procene da li su kontakti u povećanom riziku od infekcije,
  - blizine kontakta.
- U slučaju otkrivanja direktno pozitivne aktivne TB među kontaktima (sekundarni slučajevi), ovi slučajevi će biti indeksni slučajevi za novo ispitivanje kontakata.
- Ukoliko je školsko dete zaraženo bacilom tuberkuloze, a izvor infekcije nije identifikovan, i ako dete nema visok rizik za TB, mora se razmotriti ispitivanje



kontakata i pregledi svih zaposlenih u školi sa kojima je dete bilo u kontaktu. Pregledi uključuju anketu o simptomima, ili PA snimak pluća.

### Ispitivanje kontakata: obdaništa i jaslice

- Kada je osobi koja se bavi čuvanjem dece (uključujući i one koji ne rade u državnim ustanovama) dijagnostikovana direktno pozitivna tuberkuloza pluća, sprovodi se klasičan pregled kontakata.

### Ispitivanje kontakata: oboleli među hospitalizovanim bolesnicima

- Nakon postavljanja dijagnoze tuberkuloze hospitalizovanom bolesniku, mora se uraditi procena rizika. Ova procena mora biti bazirana na:
  - stepenu infektivnosti indeksnog slučaja,
  - dužini vremena koje je proteklo do izolacije obolelog,
  - podatku da li su drugi bolesnici posebno osetljivi na infekciju,
  - blizini kontakta.

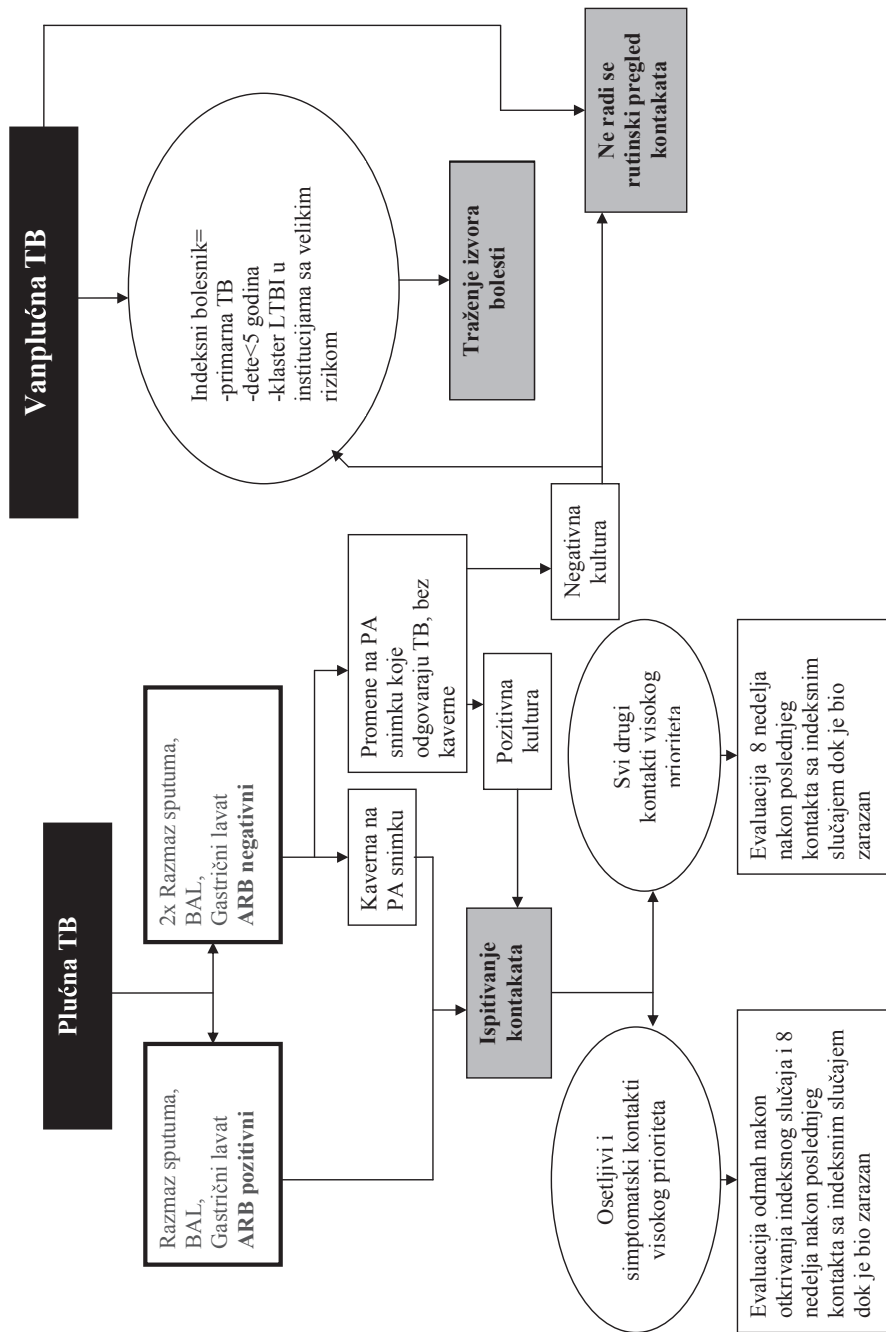
Ispitivanje i pregledi treba da se sprovedu samo kod bolesnika kod kojih je procenjeni rizik visok.

- Smatra se da bolesnik ima rizik od infekcije ukoliko je proveo više od 8 sati u istoj prostoriji sa obolelim od direktno pozitivne TB, koji je kašljao. Ovaj rizik mora biti ubeležen u istoriju bolesti kontakta. Kontaktu treba dati informaciju koja nosi naziv „Obaveštenje i savet“, a zatim obavestiti njegovog lekara opšte prakse.
- Ukoliko se nakon procene rizika utvrdi da je bolesnik proveo toliko vremena sa direktno pozitivnim TB bolesnikom da bi se mogao klasifikovati kao kućni kontakt, ili ukoliko izloženi bolesnik spada u neku od rizičnih grupa, sa njima se postupa kao sa kućnim kontaktima.
- Ako je hospitalizovanom bolesniku dijagnostikovana MDR TB ili ako je izloženi bolesnik HIV pozitivan, ispitivanje kontakata treba raditi u skladu sa „Smernicama radne grupe za tuberkulozu“.
- U slučaju nedoumica pri planiranju pregleda kontakata direktno pozitivnog hospitalizovanog bolesnika, dodatne savete potražiti od regionalne ili nacionalne Agencije za zaštitu zdravlja i/ili osoba koje imaju iskustva u ovoj oblasti.

## 14. Literatura

Za izradu Smernica korišćeni su sledeći tekstovi:

1. *Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries*, Consensus document Wolfhezeconference, Draft version, 2008.
2. *Guide for primary health care providers: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection*, Department of health and human services, Centers for disease control and prevention, National center for HIV, STD and TB prevention, Division of tuberculosis elimination, Atlanta, Georgia, USA, 2005.
3. *Clinical guideline 33, Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control*, National institute for health and clinical excellence, London, UK, 2006.
4. Centers for disease control and prevention, *Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis*, Recommendations from the National tuberculosis controllers association and CDC, United States, MMWR 2005.



CIP