

REFERATE GENERALE

TUBERCULOZA LA CONTACTII INTRADOMICILIARI

**Elena Tudor – dr. în şt. med., conf. cercet., Nina Perlug – cercet. şt. stagiar,
Alexandru Varzari – dr. în şt. biol., Andrei Corloteanu – doctorand,
Ecaterina Axentii – cercet. şt. stagiar, Iurie Vladei – cercet. şt. stagiar,
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”**

Rezumat

Majoritatea studiilor focarelor de tuberculoză sunt axate pe studierea incidenţei tuberculozei în focare, caracteristica cazului index, a contactilor şi a factorilor înconjurători care contribuie la dezvoltarea tuberculozei în focar. Este insuficientă şi contradictorie informaţie cu privire la particularităţile tuberculozei dezvoltate în focarul intradomiciliar de tuberculoză, spectrul de rezistenţă a *M. tuberculosis*, în special, a cazului secundar de TB MDR şi structurii focarului.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, focar de tuberculoză, contacti

Summary. Tuberculosis in Household Contacts

Most studies of tuberculosis outbreaks are focused on studying the incidence of tuberculosis in outbreaks, the characteristic of the index case, of the contacts and surrounding factors contributing to the development of tuberculosis in the outbreak. There is insufficient and contradictory information on the peculiarities of tuberculosis developed in the household tuberculosis outbreak, the spectrum of resistance of *M. tuberculosis*, in particular the secondary case of MDR TB and outbreak structure.

Key words: tuberculosis, outbreak of tuberculosis, contacts

Резюме. Туберкулез у бытовых контактов

Большинство исследований туберкулезных очагов сосредоточены на изучении заболеваемости туберкулезом в очагах, характеристике индекс-случая контактных и окружающих факторов, способствующих развитию туберкулеза в очагах. Недостаточны и противоречивы сведения об особенностях развития туберкулеза в домашних очагах, спектра устойчивости микобактерии туберкулеза, в особенности в случае вторичного МЛУ-ТБ и структуры очага.

Ключевые слова: туберкулез, туберкулезный очаг, контакты

Tuberculoza rămâne a fi o importantă provocare de sănătate la nivel mondial, care afectează în jurul la 8 mln oameni anual, dintre care majoritatea locuiesc în ţările slab dezvoltate [100]. Conform raportului „Global Tuberculosis Report 2015” al OMS, în 2014, la nivel global, au fost estimate aproximativ 9,6 mln de cazuri noi de tuberculoză, acestea inclusiv la 3,2 mln de femei şi 1 mln de copii. Rata incidenţei a scăzut cu o rată medie de 1,5% anual, începând cu anul 2000 şi este considerată insuficientă [20].

În Republica Moldova morbiditatea prin tuberculoză în 2015 constituie 3599 cazuri înregistrând o rată de 88.42 la 100 000 populaţie. Mortalitatea prin tuberculoză a constituit 10 la 100.000 populaţie, marcând o micşorare cu 23% faţă de 2012.

Specialişti remarca, că o treime din populaţia lumii este infectată cu *M. Tuberculosis*, şi o nouă

persoană se infectează în fiecare secundă [57]. Aproximativ 10% din persoanele infectate dezvoltă simptomele tuberculozei pe parcursul vieţii. Riscul de a dezvolta TB este mai mare în primul şi al doilea an după infectare, după care riscul descreşte [61]. Se estimează că din persoanele infectate la nivel mondial, 8-10 mln vor dezvolta boala în timpul vieţii lor iar, jumătate din acest număr vor prezenta o formă infecţioasă. Până în 2020, în cazul în care aceşti indici nu se vor micşora, se presupune că 1 mlrd oameni vor fi infectaţi, 200 mln vor prezenta o formă activă a bolii iar 35 mln ar putea muri [57].

Persoanele cu contact prelungit, frecvent sau apropiat cu persoane cu tuberculoză au un risc mare de a se infecta, având o rată estimată de infecţie de 22% [1]. O persoană cu tuberculoză activă dar netratată poate infecta 10–15 (sau mai mulţi) alţi oameni

într-un an [57]. Doar persoanele cu tuberculoză activă transmit boala. Persoanele cu infecție latentă nu sunt considerate contagioase. Probabilitatea transmiterii de la o persoană la alta depinde de mai mulți factori. Acești factori includ numărul de picături infecțioase eliminate de purtător, eficiența ventilării mediului în care trăiesc persoanele, durata expunerii, virulența tulpinii de *M. tuberculosis* și nivelul de imunitate al persoanei neinfectate [27].

În sursele accesibile este insuficientă și contradictorie informație cu privire la particularitățile tuberculozei dezvoltate în focarul de tuberculoză, spectrul de rezistență a *M. tuberculosis* și structurii focarului.

În epidemiologia tuberculozei este important de accentuat că riscul de infectare crește odată cu durata expunerii la sursa de infecție. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că numeroase focare de TB au fost descrise în închisori, spitale [62], școli [46], adăposturi pentru emigranți [51], case publice [19] și alte potențiale spații unde persoanele sensibile sunt supuse contactului persistent cu pacienții care suferă de TB activă. Familia, comunitatea reprezintă și ele un mediu de infecție. Multe studii precum în Africa de Sud au înregistrat un risc crescut de transmitere a TB prin intermediul familiei, unde există pacienții cu TB activă [13].

Mandal și alții remarcă, că în 2012, au fost identificate 275 cazuri noi de TB, dintre care 160 a fost TB pulmonară. Din cele 732 persoane ce au contactat cu sursa de infecție 55,1% au fost rude de gradul I. Pentru cei 160 pacienți cu TB pulmonară au fost identificate 267 persoane de contact dintre care 14 (15,9%) aveau tuberculoză activă iar, 29 (36,25%) - tuberculoză latentă [32].

În mare parte, înțelegerea de bază a epidemiologiei TB se bazează pe studiile în familii de transmitere a bolii unde, de obicei, poate fi calculat riscul de infectare sau boală [13] pentru cei care locuiesc cu un caz nou. Rezultatul unor anchete a persoanelor ce au contactat cu pacienții cu TB în clinicile de sănătate publică din SUA au demonstrat o medie de 4 contacte cu alte persoane a pacienților cu TB, dintre care 2% au dezvoltat o formă activă a bolii iar, contactul a fost mai frecvent între persoanele din aceeași familie și copii cu vârsta < 6 ani [34].

Un studiu realizat cu scopul de a investiga transmiterea TB în cadrul a 35 familii a determinat că în 31 (89%) familii cuprinzând un număr de 69/78 pacienți au fost izolate tulpini identice de *M. tuberculosis*. Genotipurile cele mai răspândite a *M. tuberculosis* atât în Polonia cât și în Europa [28] sunt ST50 și ST53.

Aproape 1/3 din tulpinile de *M. tuberculosis* erau noi și nu au fost găsite în altă populație, sugerând specificitatea populațională. Acest studiu a demonstrat importanța familiei și comunității în transmiterea infecției, aceasta fiind un focar al infecției ceea ce ne determină să afirmăm că este necesar de a practica screening-ul familiilor ce au contactat cu pacienții cu TB. O astfel de strategie de screening ar permite să rupă lanțul transmiterii TB, prin identificarea rapidă și efectivă a cazurilor index de TB și a celor secundare dezvoltate în familie [3].

Date contradictorii sunt asupra termenului expunerii în focarul de tuberculoză. Kritski A.L. și al menționează că asupra creșterii prevalenței printre persoanele din contact are termenul expunerii, cu cât expunerea în focar este de mai lungă durată și prevalența este mai înaltă [30]. Antonio Carlos Lemos și coatorii în studiul efectuat, care a inclus 282 contacti din 69 cazuri primare de tuberculoză BAAR+, nu au remarcat nici o corelație între momentul expunerii (în luni) și riscul crescut de îmbolnăvire [4]. Alte studii - gradul de infecție diminuează odată cu inițierea tratamentului [12, 25].

Este dificil de a determina termenul expunerii contactilor cu cazul index. Cele mai multe cazuri secundare MDR - și XDR-TB se dezvoltă la scurt timp după diagnosticarea cazului index. Timpul mediu de diagnosticare a cazurilor secundare de TB MDR a fost 70 de zile (limite 57–89) [10]. Însă L. Teixeira, ș.a. (2001) menționează o durată mai lungă de expunere cu cazul index MDR-TB [48].

Transmiterea bolii la persoanele de contact este mai frecventă în comunitățile sau familiile care sunt etnic supuse unui risc ridicat sau în grupurile care locuiesc într-un spațiu aglomerat, sau călătoresc în comunități unde riscul de îmbolnăvire este înalt, dar cel mai important factor de risc în dezvoltarea TB activă sau latentă îl reprezintă contactul cu cazul nou de TB ce prezintă BAAR pozitiv. Din studiul realizat de Liu și coaut. s-a observat că în familii prevalența ponderată a cazurilor noi BAAR-pozitiv și BAAR-negativ este de 995/100 000 și, respectiv 205/100 000, în timp ce prevalența ponderată a contactilor este 552/100 000 [31].

Riscul unei persoane, care a contactat cu sursa de infecție, de a se îmbolnăvi depinde de contagiozitatea pacientului cu TB, de durata și proximitatea contactului și, sensibilitatea persoanei care a contactat [58]. Boala poate să se dezvolte în termen de 6 săptămâni sau câțiva ani mai târziu [34]. Diferite studii au arătat importanța monitorizării timp de câțiva ani a persoanelor ce au contactat cu pacienții cu TB activă, în

special cei care locuiesc în condiții socio-economice nefavorabile [30].

O rată mică de detecție a TB în familie este cauzată de identificarea și tratarea inadecvată, ceea ce determină transmiterea în continuare a TB. Riscul de transmitere crește o dată cu contactul cu sursa de infecție, condițiile de viață supraaglomerate și gradul de contagiozitate a persoanei bolnave de TB. Persoanele care contactează în cadrul familiei cu un bolnav de TB sunt supuse unui risc mai mare decât cele ce contactează ocazional cu sursa de infecție. Copiii (< 5 ani) și persoanele HIV-pozitive, după infectarea cu MBT, prezintă un risc crescut de dezvoltare a TB, timp de 2 ani de la infectare [33].

În 2012, într-un studiu în care au participat 764 familii s-a observat că persoanele care au fost diagnosticate anterior cu TB, 78% s-au îmbolnăvit între 14-35 ani de la primul diagnosticat [63]. Timpul mediu între cazul index și cel secundar în familiile cu ≤ 7 membri a fost de 3,5 ani cu o tendință de micșorarea perioadei până la 1,65 ani, însă Blower și al. indică o perioadă de 1-7 ani [9]. În aproape o jumătate din cazurile (49,4%) persoanelor care contactează cu un bolnav cu TB din cadrul familiei au fost înregistrate >2 cazuri secundare de infectare cu MBT [63].

Studiul realizat de către Wood și coaut., în 2012, în diferite medii sociale (familii, grădinițe și școli, contacte în transportul public, contacte la serviciu) a determinat că contactul în familie a crescut rata de infectare în 25,1% (6312/25098) cazuri și a micșorat timpul de îmbolnăvire în 84,9% (1265/6312) cazuri. Familiile proprii au contribuit la îmbolnăvire în 80% (5047/6312) cazuri și alte familii au contribuit în 20% (1265/6312) cazuri din totalul contactelor în familii [56].

Crampin și coaut., în 2008, a realizat un alt studiu pe 598 persoane cu TB și 992 persoane sănătoase. Din totalul de pacienți, 361 (60%) nu au numit nici o persoană cu care au contactat, 171 (29%) au numit o persoană și 66 (11%) au numit 2-6 persoane. 273/325 (84%) persoane care au contactat cu sursa de infecție au menționat că s-au tratat și 257 (94%) au fost confirmate de baza de date iar, din cele 52 cazuri 16 (31%) au fost depistate cu TB [14].

Procentul mic de cazuri de BAAR pozitiv identificate la persoanele ce au contactat cu pacienții ce sufereau de TB a sugerat că desfășurarea tratamentului preventiv a acestor persoane ar reduce cu 12,5% incidența TB. În multe țări, pacienții cu TB sunt îngrijiți de rude (care sunt, prin urmare, expuse unui risc major de infectare), aceste persoane ar trebui supuse unui control medical periodic, terapie preventivă, dacă

va fi necesar și să le ofere informații despre educația pentru sănătate [14].

Fox și coaut. au realizat un studiu în populația Vietnamului pe 212 pacienți caz nou, 545 membri ai familiei cu care au contactat. Prevalența bolii de 0,73% în rândurile persoanelor care au contactat cu un pacient cu TB este similară cu cea a numeroaselor studii publicate [12, 13], deși o prevalență medie de 3,1% a fost raportată în țările slab dezvoltate [16]. Riscul de a dezvolta tuberculoză rămâne înalt încă câțiva ani după expunere la infecție [35]. Prin urmare, screening-ul periodic pe parcursul a doi ani de la expunere poate depista precoce boala, aceasta fiind o procedură de rutină în țările dezvoltate. În studiul realizat de Fox și coaut. a fost identificat un caz nou după 6 luni de evaluare, acest lucru fiind în concordanță cu metaanalizele recente unde incidența tuberculozei în rândul persoanelor ce au contactat cu un bolnav de TB este de 1,5%, în primul an după expunere [24].

Un studiu realizat, în Peru, care au inclus 2112 persoane ce au contactat cu sursa de infecție din cadrul a 80 familii, 108 (5%) au dezvoltat TB în timpul studiului, ceea ce oferă o rată de incidență de 2360 la 100 000 de persoane ce au contactat cu bolnavul, pentru primii 3 ani de la expunere [22]. Procentul mare de persoane ce contactează cu sursa de infecție în cadrul familiei evidențiază o necesitate de a interveni în cadrul familiei pentru a preveni transmiterea bolii [22].

Un studiu epidemiologic realizat în Cape Town, Africa de Sud a remarcat, că cel puțin 61% din cazuri secundare au fost cauzate de infectarea în comunitate [53]. Aceste rezultate ar subestima proporția reală a cazurilor de transmitere în cadrul comunității în cazul în care s-ar dovedi că unele cazuri index din cadrul familiei au fost infectate cu aceeași tulpină răspândită în comunitate.

Tuberculoza multidrog rezistentă (MDR-TB) nu este elucidată pe deplin iar, transmiterea ei prin intermediul contactelor în cadrul familiei ar putea reprezenta o țintă de întrerupere a transmisiei ei [22]. Cazurile cu MDR-TB sunt în creștere, iar rezistența este din ce în ce mai extinsă, făcând din această formă de tuberculoză o amenințare majoră.

Fox și coaut., în 2013, au realizat un studiu al articolelor publicate pe incidența tuberculozei, fiind analizate 9555 publicații. Astfel, prevalența TB atât în populație, cât și în familiile pacienților cu TB a fost de 3,1% în țările cu venituri medii. Infecția latentă a tuberculozei a fost identificată în 52,9%. Prevalența TB la persoanele care au contactat cu sursa de infecție MDR sau XDR-TB (TB cu rezistență extinsă la dro-

guri) a fost de 3,4% iar în cazul infecției latente în TB a fost de 61,3% [16]. Doar un singur studiu, realizat în Peru, a comparat efectul expunerii la XDR-TB și MDR-TB și a constatat că șansele de a dezvolta TB la persoanele ce au contactat cu XDR-TB au fost de 1,88 ori mai mari decât a persoanelor care au contactat cu MDR-TB [7].

Prevalența TB activă, anterior nediagnosticată, în țările înalt dezvoltate a fost de 1,4%. Prevalența bolii în familiile cu pacienți bonavi de TB a fost de 3,0%. 11 studii realizate către statele înalt dezvoltate au raportat o medie de 36,2% din persoanele ce au contactat cu sursa de infecție, s-au molipsit în străinătate. Persoanele ce au contactat cu cazurile index infectați în străinătate au fost mai susceptibile decât persoanele ce au contactat cu pacienți caz nou infectați la nivel local ($p < 0,0001$). A fost observată o prevalență semnificativ mai mică a TB în populația țărilor înalt dezvoltate în comparație cu țările slab dezvoltate ($p < 0,005$). Însă unele studii pe familii menționează că prevalența TB nu a depins de nivelul economic al țării ($p > 0,10$) [16].

Sigla și coaut., în 2011, au analizat profilul tuberculozei printre persoanele care au contactat cu un bolnav MDR-TB caz nou în cadrul familiei. În perioada 2005-2008, au fost depistați 92 pacienți cu TB, dintre care 58 pacienți caz nou prezentau rezistență la medicamente. Din cele 302 persoane ce au contactat cu caz nou, 16 (5,29%) au dezvoltat TB: 9 cazuri de TB pulmonară și 7 cazuri de TB extrapulmonară, 2 (0,66%) cazuri au prezentat rezistență la medicamente [45].

Incidența tuberculozei variază în funcție de vârstă. În Africa, maladia afectează, în primul rând, persoanele cu vârsta între 12 și 18 ani și adulții tineri. Totuși, în țările în care ratele de incidență au scăzut considerabil (cum este cazul Statelor Unite), tuberculoza afectează, în special persoanele în vârstă și persoanele cu un sistem imunitar deficitar [27].

Wood și coaut., în 2012, au determinat, că în Africa de Sud numărul de contacte sociale întâlnite în copilărie și în adolescență a crescut constant cu înaintarea în vârstă. Astfel, creșterea nivelului de socializare în corespondere cu vârsta poate explica creșterea ratei anuale de infecție cu MBT de la 4% pe an în timpul copilăriei până la 7% pe an în adolescență raportate în această comunitate [36].

În studiul realizat de Gazetta și al. au fost identificate 122 cazuri de TB. Vârsta persoanelor care au contactat cu sursa de infecție a fost cuprinsă între 0-19 ani în 42 cazuri (25,3%), în 44 cazuri (25,5%) vârsta a fost mai mare de 50 ani, iar în 73 cazuri

(44%) vârsta a fost cuprinsă între 20-49 ani. Printre contactele examinate 41 (24,7%) au fost copiii bolnavilor, 29 (17,5%) au fost partenerii lor, 22 (13,2%) au fost frați și 15 (9,1%) au fost mamele lor. În studiul respectiv s-a determinat că 3 (1,8%) din persoanele care au contactat cu sursa de infecție au dezvoltat boală iar 163 (89,2%) au fost asimptomatici [18]. Acest studiu a identificat un număr semnificativ de persoane care, din cauza contactului cu sursa de infecție, au prezentat un risc înalt de a fi infectate, cum se poate de observat, în general, la copiii cazului de TB (24,7%). La analiza cazurilor de contact a copiilor cu sursa de infecție, s-a observat că părinții au fost cea mai frecventă sursă de infecție. Printre copiii care au contactat cu mai mult de o sursă de infecție, 35,3% s-au infectat de la mamă iar, 12,4% s-au infectat de la tată [11]. Persoanele de contact care erau căsătorii sau în concubinaj au reprezentat a doua categorie care avea o șansă mare de infectare (17,5%). Riscul de a dezvolta TB la o persoană a cărei partener de viață suferă de TB este de 2-40 ori mai mare decât în populația generală, ceea ce ne permite să afirmăm că un contact cât mai apropiat de sursa de infecție mărește șansa de transmitere a MBT. Riscul de dezvoltare a TB la un individ infectat nu depinde numai de vârstă, de durata de timp care a trecut după infectare, dar și de statutul bacteriologic a sursei de infecție [8]. Intensitatea contactului este una din cauzele întâlnite în țările slab dezvoltate și anume numărul mare de membri în familie, spații de locuit mici și umede cu ventilare insuficientă.

În 2012, Thind și coaut. au analizat riscul de infectare cu MBT în funcție de vârstă. Astfel, în studiu au fost incluși 732 pacienți cu TB caz nou (67,1% erau HIV-pozitivi). Au fost depistate 3390 persoane din cadrul familiei care au contactat cu pacientul. Dintre cele 361 (10,6%) persoane de contact, cu vârsta < 5 ani, 34 (9,4%) au fost depistați cu TB. Printre cele 3029 persoane de contact, cu vârsta ≥ 5 ani, 93 (3,1%) persoane au fost depistate cu TB: 19 (20,4%) au prezentat frotiu pozitiv iar, 71 (76,3%) persoane au prezentat cultură pozitivă [49].

Kilicaslan și coautorii, în 2009, au investigat riscul de dezvoltare a TB activă la persoanele (cu vârsta ≥ 15 ani) ce au contactat cu un bolnav cu TB caz nou. A fost realizată o analiză retrospectivă a persoanelor ce au contactat cu 1570 cazuri TB în perioada 1997-2000. Au fost înregistrate 6188 persoane de contact dintre care 4114 (67%) au avut vârsta ≥ 15 ani. Durata medie a supravegherii medicale a fost de 2,2 ani (cu un interval de 1-4 ani). Au fost depistate 222 cazuri

secundare de TB la persoanele de contact, dintre care 171 în primul an de studiu. Incidența TB activă a fost de 2491/100 000 (3555/100 000 în grupul cu vârstă ≥ 15 ani și 1195/100 000 în grupul cu vârstă ≥ 35 ani, $p < 0,0001$). Rata TB activă a fost cel mai mare la persoanele cu vârstă 15-24 ani (8,5%) și 6,5% la persoanele cu vârstă 25-34 ani [29].

Whale și coaut., în 2011, a realizat un studiu în care a analizat 1918 cazuri de contacte cu sursa de infecție în cadrul familiei și 1179 membri ai comunității. Printre 1918 contacte în familie, au fost identificate 114 cazuri de TB, dintre care 76 cazuri (67%) au fost confirmate prin cultură. La fel, prin cultură a fost confirmată boala la 28 din 55 (53%) copii < 5 ani, 7 din 10 copii cu vârsta cuprinsă între 5-15 ani și 40 din 49 (82%) persoane > 15 ani. Prevalența infecției în rândul persoanelor ce au contactat cu bolnavul în familie s-a modificat în dependență de vârstă, crescând de la 63% la copii < 5 ani până la 87,5% la adulți. Printre persoanele din cadrul comunității prevalența infecției cu TB a crescut cu vârsta de la 12,6% la copii < 5 ani până la 34,6% în rândul adulților. Probabilitatea de infectare cu MBT după contactarea cu un caz index în cadrul familiei a fost de 6,3%. Copiii mai mici de 5 ani au prezentat un risc de infectare de 10,1% iar la copiii mai mari de 5 ani riscul a fost de 4,6% [40, 55].

Copiii care contactează zilnic cu un bolnav de TB, care îi este rudă, au un risc înalt de infectare cu *M. Tuberculosis* și dezvoltarea tuberculozei [37, 38].

Morrison și colegii a relevat o prevalență a infecției cu TB de 40% la copiii cu vârsta sub 15 ani [61]. Un studiu transversal în India a raportat că doar 31 din 220 (14%) copii cu vârsta de peste 14 ani care locuiesc cu un adult bolnav de TB au fost verificate pentru TB [68]. Un randament mai mare de 52% a fost raportat de Tornee și coaut., într-un studiu prospectiv în Thailanda [50].

Studiul realizat de Batra, în 2012, a analizat 1994 cazuri cu TB înregistrate în familii la adulți care au contactat cu 6613 copii (< 15 ani). Astfel, din totalul de copii 121 (1,8%) (89 fete și 32 băieți) au fost diagnosticați cu TB, care aveau vârsta de 11-14 ani. Cea mai frecventă sursă de infecție la copii a fost mama (42,1%), urmată de soră (25,6%), frate (22,3%) și tată (14,9%) [5]. Există ipoteza, că frecvența mai mare a bolii în rândul fetelor poate reflecta rata nutrițională joasă din această regiune, ceea ce le face mai vulnerabile la boli [2]. Studiile anterioare au raportat frecvența relativ mai mare a TB la copii de sex feminin [41].

Unele studii remarcă un risc mai scăzut pentru

dezvoltarea cazului secundar de tuberculoză printre adulți (1,9%) [15]. I. G. Sia ș. a (2010) remarcă vârsta de peste 50 de ani un factor de risc independent asociat cu dezvoltarea tuberculozei [43]. Un risc înalt se remarcă și printre contactii HIV pozitivi comparativ cu contactele seronegative (23% față de 3,3%) [23]. Însă, statutul HIV a contactilor nu este cunoscut în majoritatea studiilor.

Frecvența diferită de dezvoltare a tuberculozei la diferite vârste se datorează numărului mare de persoane care au contactat cu bolnavul cât și riscul de infectare a acestora. Rolul vârstei în contagiozitate este un aspect ce trebuie studiat. Printre diferitele ipoteze ce explică rolul vârstei în contagiozitate ar putea fi, mai curând, conceptele culturale la diferite grupe de vârstă decât o influență a factorului biologic [39].

Screening-ul și monitorizarea permanentă a copiilor care contactează în cadrul familiei cu sursa de infecție ar putea reduce morbiditatea și mortalitatea prin TB în rândul copiilor [21]. Prevenirea progresiei infecției cu TB prin inițierea precoce a unui tratament preventiv și identificarea, cât mai precoce a persoanelor ce au contactat cu sursa de infecție ar permite identificarea cauzei și reducerea infecției [60].

Riscul crescut de îmbolnăvire cu TB caz nou în cadrul familiei nu este proporțional cu numărul cazurilor secundare înregistrate în familie. Acest fapt este în concordanță cu ideea că expunerea anterioară la infecție creează o oarecare protecție împotriva îmbolnăvirii [54]. Studiul realizat de Broock-Pollock și coaut., în 2012, au determinat o rată de 35% protecție în rezultatul expunerii anterioare la TB [63].

Chheng P, și al. (2015) au evaluat prevalența tuberculozei pulmonare în rândul contactilor rude de gradul I (RGI), care nu locuiesc cu cazul index și a contactilor intradomiciliari care locuiesc cu un caz index de TB și au remarcat, că tuberculoza pulmonară a avut o prevalență similară în ambele grupe: 9,6% în RGI față de 10,4% în contactii intradomiciliari cu cazul index și infecție cu *M. tuberculosis* similare: 62% în RGI față de 61% în gospodăriile cu caz index [10].

Detectarea cazurilor și tratamentul precoce poate limita transmiterea TB în cadrul familiei. Membrii familiei cu risc crescut de a se îmbolnăvi ar trebui să fie protejate prin vaccinare sau tratament pentru infecția latentă a tuberculozei [55].

Conform datelor literaturii, rata incidenței cazurilor secundare de tuberculoză sensibilă variază între 3-6% [23, 26]. Problema pentru a stabili dacă rata de transmisie a TB rezistente sunt similare rămâne nerezolvată. Vella V., și coaut. 2011, menționează 14 (1,8%) diagnosticați cu MDR TB din 793 contacti cu

221 MDR-TB și 19 (2,0%) diagnosticați cu XDR-TB din 973 XDR-TB contacti cu 287 XDR-TB cazuri index [52].

În comparație cu cazurile index, cazurile secundare mai adesea sunt diagnosticate cu forme clinice limitate. Datele obținute pe un număr limitat de examinați [23, 26, 42].

Suzzane M. și coautorii menționează, că contactii din focarele cu tuberculoză fibrocavitară și BAAR + sunt cu risc mai înalt de a dezvolta tuberculoză [47]. C. Iavorschi și coaut. (2009) remarcă incidența tuberculozei fără diferență statistic semnificativă dezvoltată la contactii cu bolnavi BAAR-pozitivi și BAAR-negativi ($p > 0,05$) [26].

În R. Moldova un studiul efectuat pe un lot de 828 de contacti cu 405 bolnavi cu tuberculoză pulmonară, caz nou, depistați în a. 2005 în raionul Ialoveni și AMT Botanica mun. Chișinău a remarcat 4,4% cazuri secundare (15 contacti au fost cu tuberculoză în amănunțime). Din 56 bolnavi de tuberculoză depistați în a. 2007 din r. Ialoveni cazul index a fost stabilit în 71,0% cazuri, dintre care 75,0% a fost în contact extradomiciliar [26]. Un moment important în combaterea tuberculozei, este cunoșterea continuității lanțului de infecție și depistarea cazurilor noi de TB.

Dintre factorii de risc care contribuie la dezvoltarea tuberculozei au fost menționați: expunerea la index caz cu tuberculoză fibrocavitară ($OR = 4.43$, 95%CI = 2.43-8.05), contact închis ($OR = 3.31$, 95%CI = 1.46-7.45), expunerea la gen feminin index caz ($OR = 2.75$, 95%CI = 1.25-6.08), expunerea la mama cu tuberculoză ($OR = 3.82$, 95%CI = 1.44-10.14), viață în spațiu aglomerat la domiciliu ($OR = 2.63$, 95%CI = 1.18-5.85), expunerea la tată cu tuberculoză ($OR = 2.55$, 95%CI = 1.19-5.46) [50].

Cu privire la spectrul de rezistență a *M. tuberculosis* în cazurile secundare sunt unice publicații în care este relatat spectrul în cazurile secundare de MDR-TB.

L. Teixeira și al. (2001) menționează că din 133 contacti cu pacienți cu MDR-TB, și 231 contacti TB sensibilă, au fost respectiv 6 (4%) și 11 (4%) cazuri secundare. Teste de sensibilitate disponibile au fost 5 din 6 cazuri TB MDR și 9 cazuri secundare TB sensibilă, care au avut același spectru de rezistență ca și cazurile index. În alt studiu, Vella V. și al. (2011) menționează numai 43% (14 din 32) cazuri TB MDR secundară (31% XDR, 6% monorezistență) și 59% (10 din 32 cazuri) TB XDR secundară din caz index XDR TB (25% MDR, 6% monorezistență). Un alt grup de autori au constatat 72 (8%) cazuri secundare de MDR-TB dintre 945 contacti și, 35 (84%) au

MDR-TB din cei 42 cu testare la sensibilitate și numai 7 (17%) a avut același spectru de sensibilitate ca și în cazul index [17, 6].

Discordanța sensibilității față de cazul index sugerează eventuala transmitere extradomiciliară. Aceasta este confirmată și de autorii Sia I.G., Buckwalter S.P. și alții, în rezultatul genotipării *M. Tuberculosis*, izolate de la contactii din familie în Filipine care au remarcat, că transmisia de tulpini nu este neapărat direct din cazul index din familie, dar mai degrabă că transmiterea este din comunitate [44].

Publicații cu privire la genotipul *M. tuberculosis* izolate de la pacienți caz secundar sunt unice. Yang C.Y., Jou R., Chuang P.C. și alții au studiat o familie cu 3 cazuri secundare care au avut același genotip a *M. tuberculosis* [59].

Așadar, sunt relativ insuficiente publicațiile și contradictorii, care reflectă caracteristicile cazului secundar din focarul intradomiciliar în raport cu cazul index de tuberculoză, în special, a cazului secundar de MDR-TB.

Majoritatea studiilor focarelor de tuberculoză sunt axate pe studierea incidenței tuberculozei în focare, caracteristica cazului index, a contactilor și a factorilor înconjurători care contribuie la dezvoltarea tuberculozei în focar. Este insuficientă și contradictorie informație cu privire la particularitățile tuberculozei dezvoltate în focarul de tuberculoză, spectrul de rezistență a *M. tuberculosis* și structurii focarului.

Identificarea factorilor de risc de dezvoltare a tuberculozei sunt semnificativi pentru consolidarea și punerea în aplicare a programelor de control a tuberculozei. De asemenea, sunt necesari și pentru a determina barierele în activitățile din focar pentru a permite elaborarea programelor eficiente de dezvoltare a activităților.

Bibliografie

1. Ahmed N., Hasnain S. *Molecular epidemiology of tuberculosis in India: Moving forward with a systems biology approach*. Tuberculosis, 2011;91(5): 407-3.
2. *Asian Development Bank Country Briefing Paper: Women in Pakistan*. 2000; Available: <http://www.adb.org/documents/women-pakistan-country-briefing-paper>.
3. Augustynowicz-Kopec E., Jagielski T., Kozinska M. *Transmission of tuberculosis within family-households*. Journal of Infection, 2012; 64: 596-608.
4. Bahia A., Carlos L., Eliana D. M., et al. *Risk of Tuberculosis Among Household Contacts in Salvador*. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2004; 8(6):424-430.
5. Batra S., Ayaz A., Murtaza A., Ahmad S., et al.

Childhood Tuberculosis in Household Contacts of Newly Diagnosed TB Patients. PLoS ONE, 2012; 7(7): 40880.

6. Bayona J., Chavez-Pachas A.M., Palacios E., et al. *Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis.* Int J Tuberc Lung Dis., 2003; 7(12 Suppl 3): 501-9.

7. Becerra M.C., Appleton S.C., Franke M.F., et al. *Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study.* Lancet, 2011; 377: 147-152.

8. Bethlem N. *A Vingança da tuberculose: uma nova visada.* Bol Pneumol Sanit. 1995; 3(1):19-25.

9. Blower S.M., McLean A.R., Porco T.C., et al. *The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics.* Nat Med, 1995; 1:815-21

10. Chheng P., Nsereko M., Malone L.L., Okware B., Zalwango S., Joloba M., Boom W.H., Mupere E., Stein C.M. *Tuberculosis case finding in first-degree relative contacts not living with index tuberculosis cases in Kampala, Uganda.* Clin Epidemiol., 2015, 13(7):411-9.

11. Caldeira Z.M., Sant'Anna C.C., Aide M.A. *Tuberculosis contact tracing among children and adolescents, Brazil.* Rev Saude Publica, 2004; 38(3):339-45.

12. Carvalho A.C.C. *Infeciosidade do paciente com tuberculose pulmonar infectado pelo HIV.* Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1999; 122.

13. Claessens N.J.M., Gausi F.F., Meijnen S., et al. *High frequency of tuberculosis in households of index TB patients.* Int J Tuberc Lung Dis, 2002; 6:266-9.

14. Crampin A.C., Floyd S., Ngwira B. M., Mwinuka V., et al. *Assessment and evaluation of contact as a risk factor for tuberculosis in rural Africa.* Int J Tuberc Lung Dis, 2008; 12(5): 612-618.

15. Christopher C., Whalen S., Zalwango A., Chiunda L. M., et al. *Secondary Attack Rate of Tuberculosis in Urban Households in Kampala, Uganda.* PLoS ONE, 2011; 6: 1-7.

16. Fox G.J., Barry S.E., Britton W.J., Marks G.B. *Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis.* Eur Respir J, 2013; 41: 140-156.

17. Davies O., Grange J. M., *Factors affecting susceptibility and resistance to tuberculosis.* Thorax 2001; 56:1123-1129

18. Gazetta C.E., Ruffino Netto A., Pinto Neto J.M. et al. *Investigation of tuberculosis contacts in the tuberculosis control program of a medium-sized municipality in the southeast of Brazil in 2002.* J Bras Pneumol, 2006; 32(6):559-65.

19. Gaber K.A., Maggs A., Thould G., Goldman J.M. *An outbreak of tuberculosis in the south west of England related to a public house.* Prim Care Respir J, 2005;14:51-5.

20. OMS. *Global Tuberculosis Report*, 2015; 204 p.

21. Gomes V.F., Andersen A., Wejse C. *Impact of tuberculosis exposure at home on mortality in children*

under 5 years of age in Guinea-Bissau. Thorax, 2011; 66(2):163-167.

22. Grandjean L., Crossa A., Gilman R.H., et al. *Tuberculosis in household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients.* Int J Tuberc Lung Dis, 2011;15(9):1164-9.

23. Guwatudde D., M. Nakakeeto, E. C. Jones-Lopez, et al. *Tuberculosis in Household Contacts of Infectious Cases in Kampala, Uganda.* Am J Epidemiol, 2003;158:887-898.

24. Hoa N.B., Sy D.N., Nhung N.V., Tiemersma E.W., Borgdorff M.W., et al. *National survey of tuberculosis prevalence in Viet Nam.* B World Health Organ, 2010; 88: 273-280.

25. Hopewell P.C., Sande M.A., Hudson L.D., Root R.K. *Factors influencing the transmission and infectivity of Mycobacterium tuberculosis: implications for clinical and public health management.* Respiratory Infections. New York: Churchill Livingstone, 1986; p.191-216.

26. Iavorschi C. *Optimizarea măsurilor antiepidemice în focarele de tuberculoză.* Chişinău, 2009, 60 p.

27. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Mitchell R.N. *Robbins Basic Pathology* (ed. 8th). Saunders Elsevier, 2007; p.516-522.

28. Jagielski T., Augustynowicz-Kopec E., Zozio T., Rastogi N., Zwolska Z. *Spoligotype-based comparative population structure analysis of multidrug-resistant and isoniazid-monoresistant M. tuberculosis complex clinical isolates from Poland.* J Clin Microbiol, 2010; 48:3899-909.

29. Kilicaslan Z., Kiyani E., Kucuk C., et al. *Risk of active tuberculosis in adult household contacts of smear-positive pulmonary tuberculosis cases.* Int J Tuberc Lung Dis. 2009; 13(1):93-8.

30. Kritski A., Dalcolmo M., del Bianco R., del Melo F.F., Pinto W.P., Schechter M., et al. *Association of tuberculosis and HIV infection in Brazil.* Bol Oficina Sanit Panam. 1995; 118(6): 542-54.

31. Liu E., Cheng S., Wang X., et al. *A systematic review of the investigation and management of close contacts of tuberculosis in China.* Journal of Public Health, 2010; 32 (4):461-466

32. Mandal P., Craxton R., Chalmers J.D., et al. *Contact tracing in pulmonary and non-pulmonary Tuberculosis.* Q J Med, 2012;105:741-747.

33. Marais B.J., R. P. Gie, H. S. Schaaf et al., *The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era.* International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2004; 8(4):392-402.

34. Marks S.M., Taylor Z., Qualls N.L., et al. *Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients.* Am J Respir Crit Care Med, 2000; 162: 2033-2038.

35. Marks G.B., Bai J., Stewart G.J., Simpson S.E., Sullivan E.A. *Effectiveness of postmigration screening in controlling tuberculosis among refugees: a historical cohort study, 1984-1998.* Am J Public Health, 2001; 91: 1797-1799.

36. Middelkoop K., Bekker L.G., Liang H., Aquino

- L.D.H., Sebastian E., et al. *Force of tuberculosis infection among adolescents in a high HIV and TB prevalence community: a cross-sectional observation study*. BMC Infectious Diseases, 2011; 11(1): 156.
37. Nelson L.J., Wells C.D. *Global epidemiology of childhood tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis, 2004; 8: 636–647.
38. Pothukuchi M., Nagaraja S.B., Kelamane S., Satyanarayana S., Shashidhar, et al. *Tuberculosis Contact Screening and Isoniazid Preventive Therapy in a South Indian District: Operational Issues for Programmatic Consideration*. PLoS ONE, 2011; 6(7): 22500.
39. Reider HL. *Contacts of tuberculosis patients in high-incidence countries*. Int J Tuberc Lung Dis, 2003; 7(12 Suppl 3):333–6.
40. Rekha B., Swaminathan S. *Childhood tuberculosis—global epidemiology and the impact of HIV*. Paediatric Respiratory Reviews, 2007; 8(2):99–106.
41. Ruwende J.E., Sanchez-Padilla E., Maguire H., Carless J., Mandal S., et al. *Recent trends in tuberculosis in children in London*. J Public Health (Oxf), 2011; 33:175–181.
42. Shapiro A.E., Variava E., Rakgokong M.H., et al. *Community-based Targeted Case-finding for Tuberculosis and HIV in Household Contacts of Tuberculosis Patients in South Africa*. Am J Respir Crit Care Med, 2012; 185 (10): 1110–1116.
43. Sia G., Orillaza R. B., Sauver J. L. St., Quelapio I. D., et al. *Tuberculosis attributed to household contacts in the Philippines*. Int J Tuberc Lung Dis, 2010; 14(1):122–125.
44. Sia I.G., Buckwalter S. P., Doerr K. A., et al. *Genotypic characteristics of M.tuberculosis isolated from household contacts of tuberculosis patients in the Philippines*. BMC Infectious Diseases, 2013; 13:571.
45. Singla N., Singla R., Jain G., et al. *Tuberculosis among household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients in Delhi, India*. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(10):1326–30
46. Stein-Zamir C., Volovik I., Rishpon S., Atamna A., Lavy A., Weiler-Ravell D. *Tuberculosis outbreak among students in a boarding school*. Eur Respir J, 2006;28:986–91.
47. Marks S. M., Taylor Z., Noreen L. et al. *Outcomes of Contact Investigations of Infectious Tuberculosis Patients*. Am J Respir Crit Care Med., 2000; 162: 2033–2038.
48. Teixeira L., M. D. Perkins, J. L. Johnson, et al. *Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis, 2001; 5(4):321–328.
49. Thind D., Charalambous S., Tongman A., et al. *An evaluation of 'Ribilola': a household tuberculosis contact tracing programme in North West Province, South Africa*. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(12):1643–8.
50. Tornee S., J. Kaewkungwal, W. Fungladda, et al. *Factors associated with the household contact screening adherence of tuberculosis patients*. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health, 2005; 36(2):331–340.
51. Valin N., Antoun F., Chouaïd C., Renard M., Dautzenberg B., Lalande V., et al. *Outbreak of tuberculosis in a migrants' shelter. Paris, France, 2002*. Int J Tuberc Lung Dis, 2005; 9:528–33.
52. Vella V., Racalbutto V., Guerra R., et al. *Household contact investigation of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting*. Int J Tuberc Lung Dis. 2011; 15(9):1170–1175.
53. Verver S., Warren R., Munch Z., et al. *Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area*. Lancet, 2004; 363:212–4.
54. Vynnycky E., Fine P.E. *The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of re-infection*. Epidemiol Infect, 1997; 119:183–201.
55. Whalen C.C., Zalwango S., Chiunda A., Malone L., Eisenach K., et al. *Secondary Attack Rate of Tuberculosis in Urban Households in Kampala, Uganda*. PLoS ONE, 2011; 6(2): 16137.
56. Wood R., Racow K., Bekker L.G., Morrow C., Middelkoop K., et al. *Indoor Social Networks in a South African Township: Potential Contribution of Location to Tuberculosis Transmission*. PLoS ONE, 2012; 7(6): 39246.
57. World Health Organization. *WHO Report 2010. Global Tuberculosis Control*, Geneva, Switzerland, 2010; 218 p.
58. Yim J., Selvaraj P. *Genetic susceptibility in tuberculosis*. Respiriology, 2010; 15: 241–256.
59. Yang C.Y., Jou R., Chuang P.C., et al. *Transmission of Mycobacterium tuberculosis in a family proved by genotyping*. J Formos Med Assoc. 2007;106(10):808–14.
60. Zachariah R., Spielmann M. P., Harries A. D. et al. *Passive versus active tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy among household contacts in a rural district of Malawi*. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2003; 7(11):1033–1039.
61. Zumla A., Atun R., Maeurer M., Mwaba P., Ma Z., O'Grady J., et al. *Viewpoint: Scientific dogmas, paradoxes and mysteries of latent Mycobacterium tuberculosis infection*. Trop Med Int Health, 2011;16:79–83.
62. Zaza S., Blumberg H.M., Beck-Sague C., Haas W.H., Woodley C.L., Pinda M., et al. *Nosocomial transmission of Mycobacterium tuberculosis: role of health care workers in outbreak propagation*. J Infect Dis, 1995;172:1542–9.
63. Brooks-Pollock E., Becerra M.C., Goldstein E., Cohen T., Murray M.B. *Epidemiologic Inference From the Distribution of Tuberculosis Cases in Households in Lima, Peru*. JID, 2011; 203:1682–1589.