



Eesti
Kopsu-
arstide
Selts

TUBERKULOOSI DIAGNOSTIKA, RAVI JA RAVI JÄLGIMISE JUHISED

**Valminud Tuberkuloositõrje programmi ja
Eesti Kopsuarstide Seltsi koostöona**

Tartu, 2005

Käeoleva juhise on koostatud Kai Vink

Kaasautorid: Alan Altraja, Manfred Danilovits, Vahur Hollo, Rain Jõgi, Kai Kliiman, Annika Krüüner, Tanel Laisaar, Helle Leesik, Matti Maimets, Vahur Makke, Lea Pehme.

Korrektor: Lilian Park

Kinnitatud Eesti Kopsuarstide Seltsi poolt 2004

ISBN

SISUKORD

Lühendid ja mõisted	5
I. Sissejuhatus	7
II. Epidemioloogia	8
III. <i>M.tuberculosis</i> 'e ülekanne	10
IV. Tuberkuloosi patogenees	11
V. Tuberkuloosi klassifikatsioonid	13
VI. Tuberkuloosi avastamine	15
VII. Tuberkuloosi diagnostika	16
VII. Tuberkuloosi kliinilised vormid, diferentsiaaldiagnoos	31
1. Kopsutuberkuloos	31
2. Kopsuväline tuberkuloos	33
2.1. Kopsuväline tuberkuloos HIV infitseeritud isikutel	34
2.2. Dissemineerunud tuberkuloos	34
2.3. Lümfisõlmede tuberkuloos	35
2.4. Tuberkuloosne pleuriit	36
2.5. Kuse-suguelundite tuberkuloos	37
2.6. Luu- ja liigesetuberkuloos	38
2.7. Kesknärvisüsteemi tuberkuloos	38
2.8. Kõhuõõneorganite tuberkuloos	39
2.9. Tuberkuloosne perikardiit	39
2.10. Silmatuberkuloos	39
2.11. Nahatuberkuloos	40
IX. Tuberkuloosi ravi	41
1. Tuberkuloosi ravikorraldus	41
2. Tuberkuloosi antibakteriaalne ravi	43
2.1. Tuberkuloosivastased ravimid	45
2.2. Tuberkuloosivastased põhiraviskeemid	46
2.3. Multiresistentse tuberkuloosi ravi	47
3. Kopsutuberkuloosi kirurgiline ravi	51
4. Sümptomaatiline ravi	52
5. Kopsuvälise tuberkuloosi ravi	53
6. Lapseea tuberkuloos	53

7. HIV infitseeritud tuberkuloosihaigete ravi	55
8. Rasedus ja tuberkuloos	56
9. Režiim, dieet, sotsiaalne rehabilitatsioon	56
10. Tuberkuloosiravimite kõrvaltoimed ja nende käsitlemine	56
X Tuberkuloosihaike ravijälgimine	64
XI Tuberkuloosi profülaktika	66
1. Vaktsineerimine	66
2. Tuberkuloosihaigete kontaktsete uurimine, profülaktiline ravi	67
Mõisted	68
Kasutatud kirjandus	72

LÜHENDID JA MÕISTED

AIDS	– <i>Acquired Immune Deficiency Syndrom</i> , omandatud immuunpuudulikkuse sündroom
Am	– amikatriin
AMX	– Amoksitsilliin – klavulaanhape
ATS	– <i>American Thoracic Society</i> , Ameerika Kopsuarstide Selts
Ca	– kapreomütsiin
CFz	– klofasimiin
CLR	– klaritromütsiin
Cy	– tsükloseriin
E	– etambutool
EKS	– Eesti Kopsuarstide Selts
Et	– etioonamiid
H	– Isoniasiid
HIV	– <i>Human Immunodeficiency Virus</i> , inimese immuunpuudulikkuse viirus
IUATLD	– <i>International Union Against Tuberculosis and Lung Disease</i> , Rahvusvaheline Tuberkuloosi ja Kopsuhaiguste Vastu Võitlemise Liit
Km	– kanamütsiin
LFX	– levofloksatsiin
MDR-TB	– <i>Multi-drug resistant Tuberculosis</i> , multiresistentne tuberkuloos
MTO	– Maailma Tervishoiuorganisatsioon
TB programm	– Tuberkuloositõrje programm
Of	– ofloksatsiin
OKR	– Otseselt Kontrollitav Ravi
p	– päev
PAS	– para-amiinsalitsüülhappe naatriumsool
Pt	– protioonamiid
R	– rifampitsiin
Rfb	– rifabutiin
RHK-10	– <i>ICD-10; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision</i> , Rahvusvaheline Haiguste Klassifikaator
S	– streptomütsiin
TB	– tuberkuloos
Th	– tiatsetasoon
Z	– pürasiinamiid

I. SISSEJUHATUS

Tuberkuloosi diagnostika, ravi ja ravijälgimise juhised on valminud koostöös Tuberkuloositõrje programmi ja Eesti Kopsuarstide Seltsiga. Käesolevas väljaandes on kasutatud peamiselt kahte allikat: Ameerika Kopsuarstide Seltsi TB diagnostilisi standardeid ja klassifikatsiooni (1) ning Michael D.Iseman'i TB monograafiat (2).

Juhiste eesmärk on anda ülevaade:

- tuberkuloosi erinevatest klassifikatsioonidest
- tuberkuloosi ravi võimalustest
- tuberkuloosi ravi jälgimisest

ning defineerida tuberkuloosi diagnostilised kriteeriumid.

Juhised põhinevad erialaspetsialistide konsensusotsustel tuberkuloosi diagnostika, ravi ja ravi jälgimise kohta Eestis. Juhised on mõeldud nii kopsuarstidele kui ka teistele erialaarstidele.

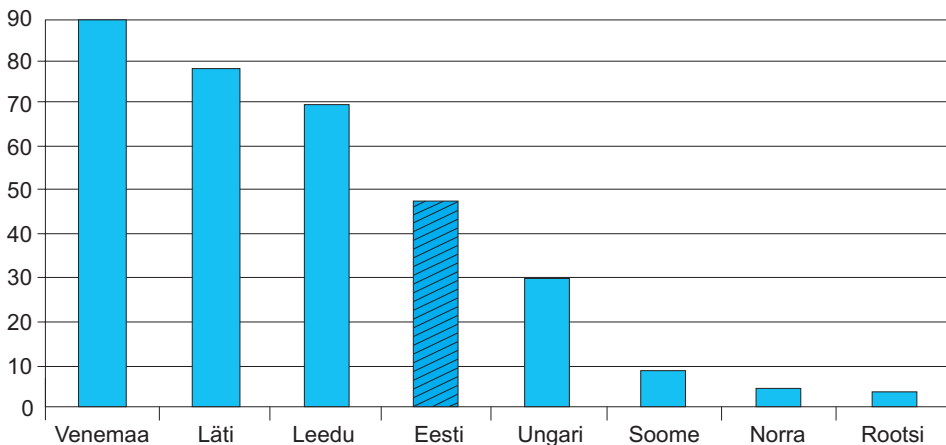
II. EPIDEMIOLOOGIA

Infektsioonhaiguste hulgas on tuberkuloos surma põhjustajana maailmas esikohal igal aastal sureb sellesse haigusesse ligikaudu 3 miljonit inimest. Maailma Tervishoiuorganisatsiooni andmetel on 1/3 inimkonnast infitseeritud tuberkuloosi – bakteriga. Nakatunutest haigestub elu jooksul 5–10%. Aastas diagnoositakse ligikaudu 8 miljonit uut haiget, kelledest pooled on nakkusohtlikud. 74% juhtudest diagnoositakse Aasias, 12% Aafrikas, 9% Kesk- ja Lõuna-Ameerikas ning 5% tööstuslikult arenenud riikides. Maailmas on umbes 12 miljonit inimest, kes on samaaegselt nakatunud tuberkuloosi ja HIV viiruse poolt.

Tuberkuloosi levik sõltub sotsiaalmajanduslikest teguritest. Haigusest on enam ohustatud vaesed, kodutud ja alatoitluse all kannatavad isikud. Infektsiooni levikut soodustab ülerahvastatus. Viimastel aastakümnetel on tuberkuloosi levikut soodustanud HIV epideemia ja immigratsioon.

Ravimresistentsete haigusjuhtude sagenemine on oluliselt muutnud tuberkuloosi käsitlust tervikuna, eriti aga ravikorraldust.

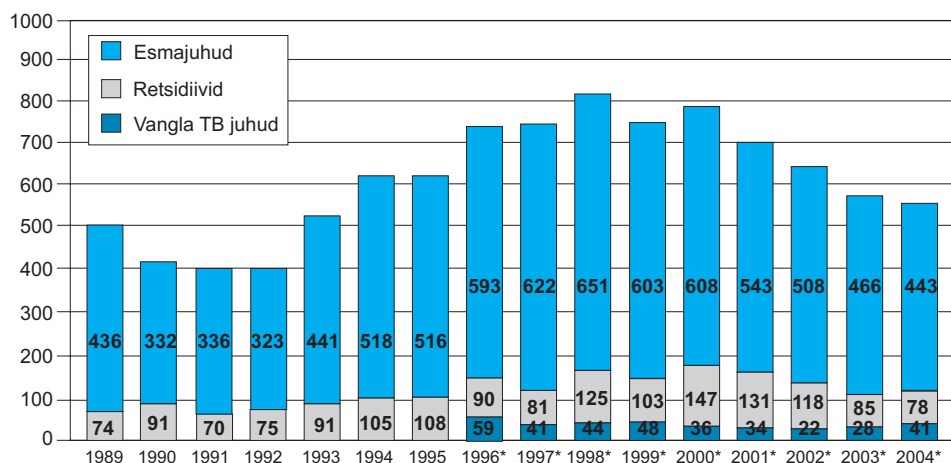
Maailmasõjajärgsel perioodil oli tuberkuloosi haigestumus Eestis kõrgeim 1953 aastal. Sotsiaalsete tingimuste paranemise ja tuberkuloosialase töö tõhusamaks muutmise tulemusel vähenes haigestumus kuni 1992. aastani. Alates 1993. aastast hakkas haigusjuhtude arv tõusma, saavutades maksimumi 1998. aastal (Joonis 1).



Joonis 1. Tuberkuloosi esmahaigestumine 100 000 elaniku kohta, 2002.

Tuberkuloositõrje programm alustas oma tegevust 1998. aastal. Järgnevate aastatega on peatunud tuberkuloosi haigestumuse tõus ning on märgatav ka mõningane langustendents.

Tähelepanu väärib multiresistentsete haigusjuhtude arvu suurenemine viimasel viiel aastal, mistõttu 1997 kuulutas MTO Eesti koos Argentiina, Dominikaani, Läti ja Venemaaga nn. kuumaks tsooniks (WHO/IUATLD, 1997). Multiresistentsete haigusvormid moodustasid bakterioloogiliselt kinnitatud tuberkuloosi esmajuhudest 1999. aastal 16,2% (62 haigusjuhtu). 2001 aastal 13,7% (48 haigusjuhtu). 2002 aastal 17,9% (60 haigusjuhtu). 2003 aastal 14,3% (47 haigusjuhtu).



Joonis 2. Tuberkuloosi haigestumine Eestis, absoluutarvud, 1989–2004.

III. *M. tuberculosis*'e ÜLEKANNE

Ülekandemehhanismi alusel jagunevad hingamisteede infektsioonid piiskinfektsioonideks, õhkinfektsioonideks ja kontaktinfektsioonideks. Tuberkuloos kuulub õhkinfektsioonide hulka: köhimisel, aevastamisel ja rääkimisel eritab nakkusallikas, tavaliselt bakterieritusega kopsu- või kõrituberkuloosi haige, ümbritsevasse õhku hulgaliselt tuberkuloositekitajaid kandvaid piisku. Enamus tekkinud piiskadest ei sadene, vaid moodustavad kiirel kuivamisel 1–5 mikromeetrise läbimõõduga piisktuumad. Piisktuumad võivad hõljuda õhus pikka aega ja katta õhuvoolude abil pikki vahemaid. Samasugused nakkusohtlikud piisktuumad võivad tekkida aersoole genereerivate meditsiiniliste protseduuride käigus (bronhoskoopia, abstsessiõõne loputamine, lahang). Väikeste mõõtmete tõttu jõuavad piisktuumad inhalatsioonil kopsualveoolideni. Suured kiiresti sadenevad piisad tuberkuloosi ülekandes tähtsust ei oma ja seetõttu ei ole vajalik läbi viia toidunõude, voodipesu ning muude keskkonnaobjektide eritöötlust.

M. tuberculosis'e ülekannet määravad neli faktorit: 1) õhku paisatud organismide hulk, 2) nende kontsentratsioon õhus, mis sõltub ruumi kubatuurist ja ventilatsioonist, 3) ekspositsiooni aeg, 4) inimese hingamisteede kaitsemehhanismid ja immuunsüsteemi seisund. HIV- infitseeritud ja teised nõrgestatud rakulise immuunsusega isikud infitseeruvad ja haigestuvad kergemini.

Lähtudes eeltoodust on tuberkuloosi ülekande tõkestamise tähtsamad abinõud järgmised: 1) tuberkuloosi kahtlustamine ja kiire diagnoosimine, 2) ravi kiire alustamine, 3) piisktuumade kontsentratsiooni vähendamine õhus sundventilatsiooni abil (sundventilatsiooni puudumisel avada aken!), 4) respiraatorite kasutamine meditsiinipersonali poolt (N-95, FFP-2, FFP-3). Ultraviolettkiirguse kasutamise efektiivsuse kohta on andmed vastukäivad. Hospitaalinfektsiooni vältimiseks isoleeritakse bakterieritusega statsionaarsed haiged alarõhuga palatis.

Tuberkuloosi kliinilises diagnoosis peab alati märkima, kas tegemist on bakterieritusega.

Kopsutuberkuloosi juhud, kus röga äigepreparaadis on leitud happekindlad bakterid (Ziehl-Neelseni või mõne muu happekindla värvingu alusel), loetakse nakkusohtlikumaks kui bakterioskoopiliselt negatiivsed või kopsuvälised tuberkuloosijuhud (Hans L. Rieder, 1999, lk 11–26).

IV. TUBERKULOOSI PATOGENEES

Peale sissehingamist kantakse piisktuumake koos haigustekitajaga bronhiaalpuu respiratoorse bronhiooli või alveoolini. Kopsukahjustuse teke sõltub *M. tuberculosis*'e virulentsusest ja makroorganismi alveolaarmakrofaagide aktiivsusest. Kui haigustekitaja on võimeline läbima esialgse kaitsebarjääri, jätkub paljunemine makrofaagis. *M. tuberculosis* paljuneb aeglaselt pooldudes ligikaudu 12 kuni 24 tunni järel (Iseman, 2000, lk 24). *M. tuberculosis* ei tooda teadaolevalt ei endo- ega eksotoksiine, mistõttu puudub ka makroorganismi kohene vastus infektsioonile tuberkuloosile iseloomuliku sümptomaatika näol. Haigustekitaja paljuneb 2 kuni 12 nädalat, kuni saavutab hulga 10^3 – 10^4 , mis on piisav, et käivitada rakuline immuunvastus, mis on määratav tuberkuliintesti abil.

Haigustekitajad levivad piki lümfiteid kopsuvärati lümfisõlmedesse ja sealt vereringe kaudu teistesse organitesse. Haigustekitajad paljunevad eelistatult kopsude ülaosades, neerudes, luudes, ajus.

Normaalse rakulise immuunvastuse korral moodustavad T – lümfotsüüdid ja makrofaagid granuloomi, mis piiravad haigustekitajate paljunemist ja levikut. Haigustekitajad lokaliseeruvad enamasti granuloomi ja seda ümbritseva koe piiril. Suuremal osal tugeva immuunsüsteemiga isikutel piisab rakulise immuunvastuse kujunemisest, et peatada *M. tuberculosis*'e proliferatsioon, samas võib väike osa haigustekitajaid jääda persisterima granuloomi. Enamikel juhtudel pole kopsu kahjustus radioloogiliselt sedastatav. Ainsaks tõestuseks infitseeritusest on positiivseks muutunud Mantoux test.

Infitseeritud isikud (latentne infektsioon), kes ei ole haigestunud, pole teistele nakkusohtlikud. Arvatakse, et 10% nakatunud isikutest, kes ei saa kemoprofülaktilikat võivad elu jooksul haigestuda tuberkuloosi. Kõige suurem on risk haigestuda esimese kahe aasta jooksul peale nakatumist. Haigestumist soodustavad mitmed haigused ja haigusseisundid (silikoos, suhkurdiabeet, HIV infektsioon, teised immuunsupressiooniga kulgevad haigused, immuunsupressiivne ravi).

HIV nakatunud isikud, haigestuvad peale infitseerumist kiiremini tuberkuloosi, eriti kui CD4+ rakkude arv on madal (200–300 mm³ vahel) (Iseman, 2000, lk 205). Kuni 50% haigestuvad esimese kahe aasta jooksul peale infitseerumist. HIV lisanandumisel haigestub aasta jooksul aktiivsesse tuberkuloosi 5–10% varem infitseeritud isikutest. Reinfektsioon võib tekkida nii terve kui ka nõrgestatud immuunsüsteemiga inimestel.

Osa tuberkuloosi haigestunutest võib paraneda iseeneslikult, läbipõetud haigusest annavad hiljem tunnistust lubikolded kopsudes või ka mujal organites (Rieder, 1999, lk 71).

Patomorfoloogiliselt on tuberkuloos krooniline granulomatoosne protsess. Morfoloogilisi muutusi mõjutavad *M. tuberculosis*'e virulentsus ja organismi reaktiivsus. Vastavalt domineerib kas alteratsioon, eksudatsioon või proliferatsioon. Soodsa kulu puhul spetsiifiline tuberkul sidekoestub, ebasoodsa kulu korral kaseos suureneb, haigus progresseerub.

Primaarse tuberkuloosi puhul on kulg sageli soodne, haiguskoldesse ladestub lubisooli, tekivad kaltsifikaadid. Primaarne tuberkuloos võib siiski ka progresseeruda, tekitades hematogeense disseminatsiooni erinevatesse organitesse.

Protsessi soodsa kulu korral toimub:

- imendumine
- tihkenemine
- armistumine
- lubjastumine

Protsessi ebasoodsa kulu korral toimub:

- infiltratsioon
- lagunemine
- disseminatsioon

V. TUBERKULOOSI KLASSIFIKATSIOONID

Kasutatakse mitmeid tuberkuloosi klassifikatsioone, mille alusel on võimalik tuberkuloosi diagnoosi vormistada ja ravi tulemuslikkust hinnata. Eestis on praegu kasutusel rahvusvaheline haiguste klassifikaator (RHK-10) rahvusvaheliseks kodeerimiseks ja haigekassaga suhtlemiseks ning MTO klassifikatsioon haigusjuhtude arvele võtmiseks ning ravitulemuste hindamiseks tuberkuloosiregistris.

Aktiivse tuberkuloosi juhud jaotatakse:

- Kopsutuberkuloos A15, A16, A19
- Kopsuväline tuberkuloos A17, A18 (kaasa arvatud intratorakaalsete lümfisõlmede tuberkuloos, tuberkuloosne pleuriit)

Tuberkuloosi klassifikatsioon vastavalt RHK-10-le

Bakterioloogiliselt ja/või histoloogiliselt kinnitatud hingamiseldite tuberkuloos A15

Bakterioloogiliselt või histoloogiliselt kinnitamata hingamiseldite tuberkuloos A16

Närvisüsteemi tuberkuloos A17

Muude elundite tuberkuloos A18

Miliaartuberkuloos A19

Kaasasündinud tuberkuloos P37

Pneumokonioos koos tuberkuloosiga; iga jaotistes J60-J64 esinev haigusseisund koos jaotistes A15-A16 toodud tuberkuloosivormidega J65

Tuberkuloosi jääknähud B 90

Meditiiniline jälgimine ja uuringud seoses tuberkuloosikahtlusega on järgmised:

Tuberkuliinkatsu hälbeline reaktsioon R76.1

Jälgimine kahtlustatud tuberkuloosi suhtes Z03.0

Eri-sõeluuring hingamiseldite tuberkuloosi avastamiseks Z11.1

Ühekordne või pikaajaline kontakt tuberkuloosiga Z20.1

Immuniseerimise vajadus tuberkuloosi vastu (BCG) Z23.2

Isoleerimine (haiglasse vastuvõtt kaitsmaks isikut oma ümbruse eest või eraldamiseks teda pärast kokkupuudet nakkushaigusega) Z29.0

Kliinilises praktikas on viimased aastakümned kasutatud klassifikatsiooni, mille aluseks on kombinatsioon radioloogilisest kirjeldusest, patogeneesist, morfoloogilisest ja kliinilisest leiust. Selle klassifikatsiooni alusel liigitati kopsutuberkuloos primaarseks (laste ja noorukite tuberkuloosne intoksikatsioon, tuberkuloosne primaarkompleks, hematogeenselt dissemineerunud kopsutuberkuloos) ning postprimaarseks kopsutuberkuloosiks (koldeline, infiltratiivne, bronholobulaarne, ümarvorm, pilvjas infiltraat, peritsissuriit, tuberkuloosne lobiit/kaseosne pneumoonia, dissemineerunud, kaverniline kopsutuberkuloos, fibrooskaverniline kopsutuberkuloos, tuberkuloom, tsirrootiline kopsutuberkuloos, trahhea ja bronhide tuberkuloos). *See klassifikatsioon pole ametlikult enam kasutusel.*

VI. TUBERKULOOSIHAIGETE AVASTAMINE

Tuberkuloosihaigete võimalikult varajase avastamise eesmärgiks on saavutada kiire paranemine ja sellega vähendada haiguse levikut ühiskonnas.

Tuberkuloosihaigete avastamine toimub kas (1) patsiendi pöördumisel kaebustega arsti poole (nn. passiivne avastamine) või (2) elanikkonna aktiivsel uurimisel (tuberkuloosihaigete kontaktsete uurimisel, kohustusliku meditsiinilise läbivaatuse käigus teatud tööalaga seoses, riskirühmade uurimisel).

Tuberkuloosi hilise avastamise põhjused

- haiguse algus ilma kaebusteta
- elanikkonna vähene informeeritus haiguse sümptomitest, levikust ühiskonnas
- inimeste hoolimatus oma tervise suhtes, motivatsiooni puudus
- riskirühmade vähene uurimine
- hiline pöördumine kartusel, et ravi eest peab tasuma
- hirm töökohta kaotada negatiivse suhtumise tõttu tuberkuloosihaigetesse
- vähene teadlikkus tuberkuloosist ja sellest tulenevalt meditsiini vead
- tervishoiukorralduslikud põhjused (arstiabi kaugenemine patsiendist, järjekorrad esmatasandi ja eriarstile pääsemisel, haigekassa lepingumahtude piiratus jm.)

VII. TUBERKULOOSI DIAGNOSTIKA

Tuberkuloosi haiguspilt on varieeruv ja sõltub nii bakterist kui ka peremeesorganismist tulenevatest põhjustest. Tuberkuloos väljendub sagedamini kopsuhaigusena, kuid võib lokaliseeruda kõikidesse organsüsteemidesse. AIDSi-korral võib kopsuväliste ja dissemineerunud protsesside osakaal olla üle 50%. Kirjanduse andmetel (1) esineb AIDSi põdevatel haigetel, kopsude haaratust 38%¹, 30% juhtudest on tegemist kopsuvälise protsessiga ning 32% esineb koos nii kopsu- kui ka kopsuväline tuberkuloos. Seni on Eestis esinenud kopsuvälist tuberkuloosi 10% piires. (3)

Tuberkuloosi kliinilisi tunnuseid mõjutavad tegurid on:

- Peremeesorganismist tingitud põhjused:
 - vanus
 - immuunsüsteemi seisund
 - alatoitlus
 - geneetilised faktorid (veel defineerimata)
 - kaasuvad haigused
 - immuniseerimine BCG vaktsiiniga
- *M. tuberculosis*est tingitud põhjused:
 - bakteri virulentsus
 - bakteri resistentsus tuberkuloosivastastele ravimitele
 - erinevate barjääride läbimise võime
- Peremeesorganismi ja haigustekitaja koosmõjust tingitud põhjused:
 - haiguse lokalisatsioon
 - haiguse väljendus (piirdunud protsessid, kavernide esinemine, disseminatsioon, vedeliku kogunemine)

Kopsutuberkuloosi diagnoosimiseks tuleb teha vähemalt röntgenogramm kahes projektsioonis, kolm röga bakterioloogilist uuringut järjestikustel päevadel ning tuberkuliiniproov (kui pole andmeid eelneva proovi positiivsuse kohta). Tuberkuloosi diagnoosi peetakse lõplikult kinnitatuks, kui on isoleeritud haigustekitaja.

Kaebused ja anamnees

Tuberkuloos võib kulgeda mitme kuu jooksul kaebusteta.

Kaebused jagatakse üldisteks ja lokaalseteks. Lokaalsed ehk organspetsiifilised kaebused sõltuvad haaratud elundkonnast.

Üldsümptomid ei sõltu protsessi paikmest. Nendeks on:

- palavik
- söögiisu kadumine
- kaalulangus
- nõrkus
- öine higistamine
- halb enesetunne

Peamised kopsusümptomid:

- Köha. Esineb peamiselt kopsutuberkuloosi, bronhi- ja kõrituberkuloosi korral. Iseloomulik on pikemat aega (üle kolme nädala) kestev köha, mis haiguse algstaadiumis on mitteproduktiivne, haiguse arenedes lisandub rögaeritus. Vereköha esineb peamiselt tüsistunud protsessi korral kopsukoe lagunemise tagajärjel.
- *Valu* rindkeres. Omane pleura haaratusele, kuid tuim valu võib esinda ka kopsu- ja suurte bronhide haaratuse korral.
- *Düspnoe*: ei ole iseloomulik tuberkuloosile. Täheledatakse laialdase kopsukoe haaratuse ja kaasneva kopsu-südamepatoloogia korral.
- Kuulatlusleid vähene või puudub isegi vaatamata ulatuslikule röntgenoloogilisele leiule. Kopsukoe konsolidatsiooni korral räginaid ja bronhiaalne hingamiskahin.

Anamneesi kogumisel on oluline välja selgitada:

- Sümptomite tekkimise aeg, muutused haige üldseisundis. Tuberkuloosile on omane haige üldseisundi aeglane halvenemine (töövõime säilimine ja hea füüsilise koormuse taluvus) vaatamata mitmete kaebuste püsimisele.
- Sotsiaalne anamnees (elutingimused, töökoha olemasolu, elatustase) ning liikumine inimeste hulgas, kus tuberkuloosinakkuse risk on tavalisest suurem. Samuti tuleb tähelepanu pöörata stressi soodustavatele faktoritele.
- Sage kontakt tuberkuloosi põdeva haigega – pereliikmed, haigega ühes ruumis töötavad inimesed, lähemad korterinaabrid ning tuttavad-sõbrad – kõik, kellega toimub tihedam elukondlik suhtlemine.
- Varasemate tuberkuliintestide (TT) tulemusted – esmakordselt elus TT positiivseks muutumine viitab organismi infitseerumisele tuberkuloositekitajaga.
- Eelnevad vaksineerimised bacillus Calmette-Guérin'iga (BCG).
- Kaasuvad haigused ja muude makroorganismi vastupanuvõimet vähendavad seisundid. Tuberkuloosi haigestumisele on dispooneeritud kroonilisi haigusi põdevad ja muude makroorganismi vastupanuvõimet vähendavate seisunditega isikud.

Seisundid, mis mõjutavad organsimi vastupanuvõimet:

- HIV/AIDS
- alkoholism, narkomaania
- immuunsupressiivne ravi
- alatoitus
- vaimne ja füüsiline ülekoormus(stress)
- kaasuvad haigused:
 - diabeet
 - silikoos
 - vähkkasvajad, nende ravi (radioteraapia, kemoteraapia)
 - hüpotüreos
 - süsteemsete glükokortikoidide kasutamine
 - muu immunosupressiivne ravi
 - muud kroonilised infektsioonid

Anamneesi kogumisel on oluline selgitada haige kuulumist riskirühmadesse. Tuberkuloosi riskirühma kuuluvad:

- tuberkuloosi põdevate haigete lähikontaktid;
- asotsiaalsed isikud;
- immigrandid tuberkuloosi kõrge haigestumisega riikidest;
- pikaraviasutuste patsiendid;
- eakad patsiendid;
- kinnipidamisasutustes olevad ja sealt vabanenud isikud;
- meditsiinitöötajad.

1. Tuberkuliintest

Tuberkuliin on *M. tuberculosis*'e puhastatud proteiinderivaat (PPD – Purified Protein Derivate). Tuberkuliintesti ehk tuberkuliinproovi (TT) abil on võimalik kindlaks teha organismi infitseeritust *M. tuberculosis*'ega ning postvaktsinaalse immuunvastuse olemasolu organismis.

Infitseeritusele või postvaktsinaalse immuunvastuse olemasolule viitab algselt negatiivse tuberkuliintesti muutumine positiivseks. See on hilistüüpi allergiline reaktsioon, kus tuberkuliini (antigeeniks *M. tuberculosis*'e elutegevusproduktid) süstimine põhjustab rakuliselt vahendatud immuunreaktsiooni lokaalse induratsiooni tekkega. Positiivne tuberkuliintest viitab immuunmälu olemasolule, haiguse (tuberkuloosi) olemasolu või puudumise pevad selgitama edsised uuringud.

Vaatamata TT madalale tundlikkusele ja spetsiifilisusele, on ta üks laialdasemalt kasutatavaid teste tuberkuloosi diagnostikas oma kättesaadavuse ja odavuse tõttu.

Tuberkuliintesti korrektseks kasutamiseks on vajalikud teadmised kasutatava antigeeni (tuberkuliini), reaktsiooni immunoloogilise olemuse, epidemioloogia ja testi tegemise ning hindamise tehnika kohta.

1. Reaktsiooni immunoloogiline olemus

Reaktsioon tuberkuliinile on hilist tüüpi (rakuline) allergiline reaktsioon. Eelneva infektsiooni poolt sensibiliseeritud T- rakud mobiliseeritakse süstekoha lähedusse, kus vabastatakse lümfokiinid. Lümfokiinid kutsuvad esile induratsiooni – lokaalse vasodilatatsiooni, turse, fibriini depositionsiooni ning teiste põletikumodulaatorite aktivatsiooni kaudu.

Reaktiivsus on erinev indiviiditi, peegeldades rakulise immuunvastuse tugevust. Reaktsioon algab tavaliselt 5–6 tundi peale süstet ja saavutab maksimumi 48–72 tunni pärast, järgneb induratsioon. Tugeva reaktsiooni korral on võimalik villide ja nekroosi teke.

2. TT tegemine

Vältimaks võimalikke vigu tuberkuliinide tegemisel ja hindamisel soovib IUATLD kasutada riigis ühe firma päritoluga tuberkuliini. Eestis on kasutatud peamiselt Taani Seeruminstituudi tuberkuliini PPD 23 SSI, tugevusega 2 TÜ. Tuberkuliini valmistatakse ka tugevusega 1, 2, 5 ja 10 TÜ.

Enne süste tegemist tuleb kontrollida, millise tuberkuliiniga on tegemist.

Järgnev kirjeldus kehtib Taani Seeruminstituudi PPD 23 SSI seerumi puhul.

Vahetult enne süstimist süstlasse võetud 0,2 ml tuberkuliini süstitakse naha sisse küünarvarre keskmisele kolmandikule. Süstla nõela ava hoitakse ülespoole. Kuna klaas ja plastmass adsorbeerib mõningal määral tuberkuliini, kasutatakse spetsiaalseid süstlaid. Ülejäänud tuberkuliin säilitatakse pimedas, külmkapis (mitte jäätunult).

TT reaktsiooni hinnatakse 72 tunni pärast, mõõtes paapulit millimeetrites risti käsivarre pikiteljega.

3. TT hindamise kriteeriumid

TT hindamise kriteeriumid põhinevad populatsiooni statistilistel uuringutel. Populatsioonis, kus vaktsineerimine on levinud ja kus on sagedased mittetuberkuloosete mükobakterite infektsioonid (*Mycobacterium other than tuberculosis* – MOTT) infektsioonid, on tuberkuliindiagnostika kasutamine tuberkuloosi diagnostikas raskendatud.

Kui on tegemist üle 10 mm suuruse paapuliga, siis soovime Eesti tingimustes pöörduda kopsuarsti poole konsultatsiooniks, et vältida tuberkuloosi haigestumist.

Sensibiliseeritud T-lümfotsüütide olemasolu tõttu jääb tuberkuliinist infitseeritudel ja haigust põdenudil positiivseks ka protsessi taandarenedes. Test muutub positiivseks 6–8 nädalat peale infitseerumist.

Immunsüsteemi pärssimisel (HIV infektsioon, alatoitlus, jne) ja samaaegse vaktsineerimise foonil teiste elusvaktsiinidega (tuulerõuged, leetrid, punetised, mumps, tüüfus, kollapalavik) võib test ka tuberkuloosihaigetel olla negatiivne – s.o. *negatiivne anergia*. Eelpool kirjeldatud vaktsineerimise puhul soovitatakse teha TT kas samal päeval või 4–6 nädalat hiljem.

Hüperergiline TT viitab sageli aktiivsele tuberkuloosile.

TT spetsiifilisus ja diagnostiline väärtus sõltub populatsiooni infitseerituse tasemest ja MOTT esinemissagedusest jäädes vahemikku 95–99%. Test on positiivne 68–83% kopsutuberkuloosi juhtudest. Postvaktsinaalselt võib tuberkuliintest olla positiivne 15 kuni 20 aastat, vähenedes ajas (Rieder, 2002, lk 123).

Tabel 1. Vale-negatiivset tuberkuliintesti põhjustavad tegurid

Tegurite grupid	Tegurid
Testitava iskuga seotud tegurid	Infektsioonid
	Viirusinfektsioonid (tuulerõuged, mumps, HIV, leetrid)
	Bakteriaalsed infektsioonid (tüüfus, brutselloos, leepra, läkaköha, generaliseerunud tuberkuloos, millega kaasneb organismi kurnatus ja immuunosupressioon)
	Seeninfektsioonid
	Elusvaktsiinidega vaktsineerimine (leetrid, mumps, polio, punetised)
	Ainevahetushäired (krooniline neerukahjustus), hüpoproteineemia
	Lümfoidkude kahjustavad haigused (Hodgini tõbi, lümfoom, krooniline leukeemia, sarkoidoos)
	Ravimid (kortikosteroidid, immuunosupressiivsed vahendid)
	Vanus (vastündinud, vanurid)
	Stress (operatsioon, põletus, vaimuhaigused, äratõukereaktsioon)
Tuberkuliiniga seotud tegurid	Vale säilitamine (ekspositsioon valgusele ja kuumale)
	Vale lahustamine
	Keemiline lagunemine
	Kontaminatsioon
	Adsorptsioon (osaliselt kontrollitav Tween 80 lisamisega)
Tuberkuliniseerimise teostamisega seotud tegurid	Liiga väikese annuse injektsioon
	Injektsioon nahaalusi
	Varasemad nahakahjustused
Testi tulemuste hindamise ja interpretatsiooniga seotud tegurid	Puudub kogemus testi hindamiseks
	Subjektiivsed vead, eksitus ülesmärkimisel

2. Mükobakterite mikrobioloogiline diagnostika

Kiire ning tõene tuberkuloosi diagnoos eeldab head koostööd laboratoorse teenistuse erinevate etappide ning laboripersonali ja raviarstide vahel.

2.1. Ülevaade liikidest

Mükobakterite perekond *Mycobacterium* jaguneb kaheks:

- Kindlad patogeenid:
Mycobacterium tuberculosis,
Mycobacterium bovis,
Mycobacterium africanum,
Mycobacterium microti,
Mycobacterium canettii

Nimetatud liigid põhjustavad inimesel sarnase patogeneesi, patohistoloogilise leiu ja kliinilise kuluga infektsiooni – *tuberkuloosi*.

Mycobacterium leprae on inimesel lepra e. pidalitõve tekitaja

- Potentsiaalselt patogeensed (mittetuberkuloossed, atüüpilised, oportunistlikud mükobakterid):
Mycobacterium avium kompleks,
Mycobacterium xenopi,
Mycobacterium kansasii,
Mycobacterium mageritense

ja väga paljud teised pinnases, tolmus, jõgede ja järvede vees, kanalisatsioonisüsteemis, basseinides ja akvaariumides jm laialdaselt levinud mükobakterid on normaalse resistentsuse ja immuunsusega inimestele tavaliselt ohutud, kuid võivad põhjustada infektsiooni – *mükobakterioosi* immuunpuudulikkusega haigetel.

Tuberkuloosiga võrreldes on mükobakterioosi kulg raskem, allub halvemini ravile tekitajate sagedase ravimresistentsuse tõttu ja lõpeb sageli surmaga. Seoses HIV-ga nakatunute ja AIDS-i haigete arvu pideva suurenemisega on tõusnud ka mükobakteriooside esinemissagedus kogu maailmas. Näiteks AIDS-i haigetel esinevatest bakternakkustest moodustab mükobakterioos ligi 60%. Eestis diagnoositakse mükobakterioosi kuni 10 juhul aastas.

Tabel 2. Mükobakterite poolt põhjustatud infektsioonid.

Haigus/ infekt- sioon	Haigustekitaja	Sagedamini haaratud organ või kude	Teised kliinilised haigusvormid/ haaratud organid
Tuberku- loos	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. africanum</i> <i>M. microti</i> <i>M. connetti</i>	kops	<u>perifeersed lümisõlmed</u> <u>luud või liigesed:</u> lülisammas, puusa-, põlve-, küünar-, hüppe- ja randmeliiges jt. <u>urogenitaaltrakt:</u> neerud, kuseeed, suguorganid <u>gastrointestinaaltrakt</u> <u>kesknärvisüsteem:</u> meningiit <u>nahk</u> <u>perikard</u>
Müko- bakterioos	<i>M. avium- intracellulare</i> <i>kompleks</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. simiae</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. malmoense</i>	kops kops kops kops kops	lümfadeniit, meningiit ^b , mastoidiit ^b , endokardiit ^b , prostatitiit ^b , sünoviit, osteomü- eliit, dissemineerunud protsessid lümfadeniit ^a , dissemineerunud protsessid dissemineerunud protsessid bursiit ^b , lümfadeniit ^{a,b} , dissemineerunud protsessid lümfadeniit ^a , sünoviit, dissemineerunud protsessid
Leepra	<i>M. leprae</i>	<u>lepromatoosne</u> <u>vorm:</u> nahk, peri- feersed närvid, luud, liigesed <u>tuberkuloidne</u> <u>vorm:</u> nahk, perifeersed närvid	

^a ainult lastel , ^b üksikud juhud,

2.2. Materjali võtmine tuberkuloosi ja mükobakterioosi diagnoosimiseks

Mükobakterite suhtes on võimalik uurida kõiki kehavedelikke, eriti ning organite kudesid.

➤ Rõga

Näidustused: kahtlus kopsutuberkuloosile, kopsude mükobakterioosile, ravi efektiivsuse kontrollimine.

Proov võetakse hommikul vara. Enne võtmist peab patsient mõned korrad loputama suud keedetud või steriliseeritud veega ja seejärel jõuliselt köhima. Sellega saadakse rõga sügavalt hingamisteedest. Sülg uuritavaks materjaliks ei kõlba.

Kõhimisega kaasneb personali suurenenud nakatumisoht. Seepärast on vaja protseduur teha eraldi, hästi ventileeritud ruumis. Patsiendi juures viibiv õde või sanitar peab kandma maski.

Kuna tuberkuloositekitajad erituvad haiguse koldest ebaregulaarselt, siis tuleb proove võtta vähemalt kolmel järjestikusel päeval.

Proovianum: Rõga tuleb sülitada otse spetsiaalsesse röगतopsi.

Materjali hulk: 3–8 ml.

➤ Bronhiloputusvedelik

Bronhoskoopia näidustused: kahtlus kopsutuberkuloosile või kopsude mükobakterioosile, kuid rõgaeritus puudub.

Fiiberbronhoskoobi abil tehakse BAL (bronhoalveolaar lavaaž) või selektiivne olulise kopsuosa loputamine 5–10 ml füsioloogilise keedusoola lahusega. Samuti võib teha ka bronhi- või kopsukoe biopsia.

Peale protseduuri puhastatakse bronhoskoop seest kohe 70%-lise etanooli läbivoolutamise, välispind kuivatatakse hoolikalt alkoholiga immutatud materjaliga. Seejärel hoitakse bronhoskoopi 30 min 2%-lises glutaaraldehüüdis ja loputatakse hoolikalt suure koguse keedetud või steriliseeritud veega (mitte kasutada kraanivett).

NB! Peale bronhoskoopiat võib patsiendil rõgaeritus oluliselt suurenedada ning rõga mikroskoopiline uurimine anda positiivse tulemuse.

Proovianum: steriilne

Materjali kogus: 10–25 ml.

➤ Maoloputusvedelik

Näidustused: kahtlus kopsutuberkuloosile, kuid rõgaeritus puudub ning bronhoskoopiat pole võimalik teha meditsiinilistel vastunäidustustel või muudel põhjustel.

Maoloputust viiakse läbi statsionaaris. Patsient peab viibima haiglas alates eelmisest õhtust. Personal kannab protseduuri ajal kaitsevahendeid (kitlit, maski ja kindaid). Patsiendile antakse proovi võtmise hommikul juua 200–300 ml keedetud või steriliseeritud vett. Kuna steriliseerimata vesi võib sisaldada eluvõimelisi mükobaktereid, siis peab see olema kindlasti steriliseeritud. Maosondi välimine ots pannakse steriil-

sesse pudelisse, samal ajal viiakse sond makku lastes patsiendil korduvalt neelata. Vedelik peab maost minema pudelisse tänu kõhulihaste pingutamisele. Kui vedelikku spontaanselt ei tule, võib seda ka süstlaga aspireerida.

Maoloputust tuleb teha 2–3 erineval päeval, see tagab suurema positiivse tulemuse tõenäosuse.

Proovianum: steriilne 200–250 ml plastikpudel.

Materjali hulk: Kogu kättesaadav vedeliku hulk, tavaliselt on seda 1/3–2/3 alla-neelatud veest.

➤ Pleura-, liigese-, jt.punktaadid

Näidustused: kahtlus tuberkuloosile pleuriidile, sünoviidile jne.

Punktaatide bakterioloogiline uurimine suurendab tunduvalt õige diagnoosi tõenäosust.

Proovianum: Steriilne katsuti, suuremate materjalikoguste korral 200–250 ml steriilne plastikpudel.

Materjali hulk: Pleuravedelik: soovitatavalt 150–200 ml. Sünoviaalvedelik ja teised punktaadid- kogu kättesaadav vedeliku hulk. Materjali koaguleerimise vältimiseks lisada sellele hepariini.

➤ Sekreedid

Sekretide kogumisel tuleb eelistada süstlaga aspireerimist. Juhul, kui sekreti on võimalik koguda ainult vatitampooni abil, saadetakse viimane uuringuks steriilses katsutis.

Proovianum: Steriilne katsuti, süstal.

Materjali hulk: Kogu kättesaadav materjal.

➤ Tserebrospinaalvedelik

Näidustused: kahtlus tuberkuloosile meningiidile või generaliseerunud tuberkuloosile (mükobakterioosile).

Proovianum: Steriilne katsuti.

Materjali hulk: 3–8 ml. Väiksemad kogused halvendavad diagnostilisi võimalusi.

➤ Luuüdi

Näidustused: Kahtlus generaliseerunud mükobakterioosile, miliaarsele tuberkuloosile.

Proovianum: Materjal võetakse süstlasse ja süstitakse kohe Bactec-pudelisse 13A.

Materjali hulk: kuni 5 ml.

➤ Koetükid (biopsiad, lahangumaterjal)

Näidustused: Generaliseerunud tuberkuloosi kahtlusel võetakse maksabiopsia, tuberkuloosse pleuriidi kahtlusel pleurabiopsia, lümfadeniidi kahtlusel l/s punktaat või biopsia, naistel urogenitaaltuberkuloosi kahtlusel biopsia endomeetriumi.

Proovianum: Steriilne katsuti.

➤ Uriin

Näidustused: Kahtlus uro-genitaaltuberkuloosile, generaliseerunud tuberkuloosile. Proove tuleb võtta kolmel erineval päeval, sest tuberkuloositekitajate eritumine koldest ei ole pidev. Prooviks võetakse hommikust uriini. Steriilse uriini saamiseks kasutatakse tsüstoskoopi, veel parem kusepõie punktsiooni.

Proovianum: Hommikuse uriini jaoks: 200–250 ml steriilne plastikpudel.

Tsüstoskoobi- ja punktsiooniuriini jaoks steriilne katsuti.

Materjali hulk: Hommikune uriin: 100–200 ml. Ureetra- ja punktsiooniuriin: vähemalt 5ml.

➤ Veeniveri

Näidustused: Veenivere uuringud on vajalikud AIDS'i kahtlusel, akuutse või terminaalse areaktiivse tuberkuloosi korral juhul, kui teiste materjalide uurimistulemsed olid negatiivsed.

Proovianum: Proov võetakse süstlaga ja süstitakse Bactec-pudelisse 13A.

NB! Materjale mükobakterioloogiliseks külviks ei tohi mitte kunagi võtta verekülvi ja analogsetesse vedelsöötmetesse, mis on mõeldud üldiseks bakterioloogiliseks uuringuks.

Materjali hulk: 5–10 ml (Max 5ml / Bactec ja analoogsete vedelsöötme pudelis).

➤ Roe

Näidustused: Kahtlus sooletuberkuloosile, mükobakteriaalsele enteriidile AIDS'i korral.

Väljaheide sisaldab palju normaalse mikrofloora hulka kuuluvaid mikroobe. Seetõttu tehakse rooja külvid mükobakteritele kindlal näidustusel, peamiselt AIDS'i korral.

Väljaheide kogutakse steriilsesse siibrisse. Proovi jaoks materjali võtmine toimub vastava spaatli abil.

Proovianum: Steriilne katsuti

Materjali hulk: Umbes hernesuurune tükk (~0,5 cm³)

2.3. Materjali transport laborisse

Kontrollida, et prooviks võetud materjal ei saastaks proovianumat väljaspoolt. Proovinõu ja transportkonteineri kaaned peavad olema suletud. Proov saata laborisse kohe peale võtmist, kuid arvestusega, et see ei jääks nädalavahetuseks laborisse seisma.

Kuna maoloputusvedliku happeline keskkond mõjutab mükobakterite eluiga, on eriti oluline, et materjali säilitamise ning transportimise aeg oleks võimalikult lühike. Uuritavat materjali peab hoidma külmkapis. Materjali Bactec söötme pudelites võib hoida ka toatemperatuuril. Transportimist külmas soovitatakse pikemate vahemaade ja soojade aastaaegade korral.

Dokumentatsioon

Proovile lisatakse eraldi pakendis saatekiri järgmiste andmetega: patsiendi täielik nimi, isikukood, proovi võtmise kuupäev, materjali nimetus, soovitud uuringud.

2.4. Mükobakterite mikrobioloogilised määramise meetodid

➤ Bakterioskoopia

Bakterioskoopia on kiire ja lihtne meetod happekindlate mikroobide kindlakstegemiseks bioloogilises materjalis. Selle meetodi puhul peab arvestama järgmisi asjaolusid:

- Meetodi efektiivsus sõltub laborandi kompetentsusest ja kvalifikatsioonist.
- Madal tundlikkus. Tavaliselt on positiivseks tulemuseks vajalik vähemalt >100 bakterirakku/ml kohta. Seetõttu tuleb alati kahtluse korral mükobakteritest põhjustatud infektsioonil teha ka külv vastavatele söötmetele.
- Pole võimalik eristada tuberkuloositekitajaid teistest mükobakteritest.
- Oht materjali saastumisele keskkonnast pärinevate mükobakteritega. Nende allikateks võivad olla kraanivesi, saastunud värvained, mükobakterite ülekanne immersioonõli vahendusel jms.

Enamlevinud on kaks meetodit happekindlate mikroobide värvimisel: Ziehl-Neelsen meetod (ZN) ja fluorokroomidega värvimine (FM). ZN meetodil värvitud preparaate uuritakse tavalise valgusmikroskoobi abil, FM meetodil aga luminescents-mikroskoobi abil.

➤ Mükobakterite kiirdiagnostika otse uuritavast bioloogilisest materjalist

Nukleiinhapete amplifitseerimistehnikate (nii RNA kui ka DNA amplifitseerimise süsteemid) kiire areng on oluliselt kiirendanud mükobakterite kindlakstegemist algmaterjalist. Meetodi eelis on see, et tulemuse saab ühe päeva jooksul, kuid probleemiks on meetodi kõrge hind ning ka meetodi tundlikkus. Amplifitseerimismeetodite tundlikkus on ligikaudu 95% ning spetsiifilisus 98% juhul, kui uuritava materjali bakterioskoopilisel uuringul on leitud happekindlaid baktereid. Juhul kui uuritavas materjalis on vähem baktereid ja algmaterjali bakterioskoopia on happekindlate bakterite suhtes negatiivne, on nukleiinhapete amplifitseerimistehnikad positiivsed 48–53% külv-positiivsetel patsientidel ning spetsiifilisuseks jääb 95%.

Kiirmeetodid ei asenda klassikalisi bakterioskoopilisi ning külvi meetodeid, eriti siis, kui on vajadus määrata haigustekitaja ravimiresistentsust.

Metoodika puudusteks on kontaminatsioonioht (valepositiivne vastus) ja inhibeerivate substraatide esinemine bioloogilises materjalis (valenegatiivne vastus).

Uurimustulemus on positiivne ka juhul, kui haige eritab surnud baktereid. Seetõttu saab neid tehnikaid kasutada üksnes esialgse diagnoosi kinnitamiseks, kuid mitte patsiendile rakendatud ravi efektiivsuse hindamiseks.

Külv mükobakterite isoleerimiseks

Kõik kliinilised materjalid, kus kahtlustatakse mükobakterite olemasolu, tuleb külvata järgmistel põhjustel: (1) külv on palju tundlikum kui bakterioskoopia, olles võimeline määrama isegi 10 bakterit/ml olemasolu; (2) välja kasvanud mükobakterid saab

samastada; (3) külvi abil isoleeritud bakteritel saab määrata ravim tundlikkuse; (4) külvi abil isoleeritud haigustekitaja tüved saab genotüüpiseerida, et kindlaks teha võimalikku laborikontaminatsiooni või siis täpsustada haigustekitaja ülekannet patsientide vahel. Üldiselt on külvimeetodi tundlikkus 80–85% ja spetsiifilisus 98%.

Kasutusel on kolme tüüpi traditsioonilisi söötmeid: munal baseeruv (Löwenstein-Jensen sööde), agarsööde (Middlebrook 7H10 ja 7H11 söötmed) ja vedelsöötmed (Middlebrook 7H12, jt.). Vedelsöötme süsteemid võimaldavad haigustekitaja välja kasvatada 1–3 nädalaga, kusjuures tahkel söotmel võib see aega võtta 3–8 nädalat. Tahked söötmed võimaldavad hinnata bakteripesa morfoloogiat ning hõlpsasti tindlaks teha nn. segakultuurid ehk teiste mittesooitud bakterite kohaloleku. Väga harva võib esineda ka selliseid *M. tuberculosis*' e tüvesid, mis kasvavad ainult Löwenstein-Jensen söotmel. Tahkel söotmel on võimalik pesade hulka kokku lugeda ning seeläbi anda ka kvantitatiivne hinnag uurngule. Eelnimetatud põhjustel soovitatakse mükobakterite külviks kasutada samaaegselt nii vedel- kui ka tahkeid söötmeid.

Mükobakterite isolaatide samastamine

Mükobakterite perekonda kuulub rohkem kui 80 erinevat liiki mükobaktereid, mis bakterioskoopilisel uuringul on üsna ühesugused. Ligi pooled neist, nii saprofüüdid kui ka potentsiaalset patogeensed mükobakterid, on inimeselt isoleeritavad. Seega tuleb iga külvi abil isoleeritud tüvi ka samastada/identifitseerida. Nimetatud eesmärgil võib kasutada biokeemilisi teste, molekulaarseid tehnikaid (nukleiinhapete sondid, PCR, DNA järjestuse määramine), kromatograafilisi meetodeid (gaas-vedelik kromatograafia, kõrgetasemeline vedelik kromatograafia).

2.5. Mikrobioloogilise uuringu interpretatsioon

Mükobakterite klassikaline uurimine toimub etapiviisiliselt:

- bakterioskoopia,
- külvi ja samastamine
- ravim tundlikkuse määramine.

Bakterioskoopial happekindlate pulkbakterite leidmine ei tähenda sugugi mitte alati tuberkuloosi diagnoosi. Diagnoos saab mikrobioloogiliselt korrektselt kinnitatud, kui välja kasvanud mikroobikultuur ka samastatakse.

Ühekordne *M. tuberculosis*'e, *M. bovis*'e ja *M. africanum*'i isoleerimine haigematerjalist omab alati kliinilist tähendust. Atüüpiliste mükobakterite ühekordne isoleerimine ei pruugi aga omada kliinilist tähendust, vaid võib olla juhuleid, asümptomaatiline kolonisatsioon, instrumendi (bronhoskoobi) kontaminatsioon jne. Sellepärast on mükobakterioosi diagnoosimisel vajalik lähtuda järgmistest kriteeriumidest:

- Rögast ja uriinist peab sama mükobakter (mittetuberkuloosne) olema isoleeritud vähemalt kolmel erineval ajahetkel võetud bioloogilisest materjalist (kolonisatsiooni ja/või juhuleiu välistamiseks). Isoleeritud ja samastatud mükobakter peab sealjuures olema ka kliiniliselt relevantne.
- Verest, koebiopsiast ja erinevate suletud õõnte punktaatidest on diagnoosi kinnituseks ka mükobakteri ühekordne isoleerimine.

3. Radioloogiline uurimine

Kopsutuberkuloosi puhul on tüüpiliseks röntgenoloogiliseks leiuks kopsu ülaosade haaratus, mis võib väljenduda:

- alveolaarse varjustusena kopsu tipusegmenendis
- alveolaarse varjustusena koos tühiku ja bronhogeense külviga
- alveolaarse varjustusena koos tühikute ja disseminatsiooniga

Mis tahes muu protsessi lokalisatsioon ei välista diagnoosi.

Enamkasutatavad meetodid kopsutuberkuloosi avastamiseks:

- rindkere röntgenülesvõte kahes projektsioonis
- röntgenoskoopia
- tomograafiline uurimine
- kompuutertomograafiline uuring
- pleuriidi puhul ultraheliuuring

Kopsutuberkuloosi tüsistused:

- atelektaas, mille põhjuseks võivad olla suurenenud lümfisõlmed, põletikuline lisamass, surve vedelikust, bronhiobstruktsioon
- pleuriit
- õhkrind – tekib subpleuraalse lagunemiskolde läbimurdumisel pleuraõõnde
- bronholitiaas

Kopsutuberkuloosi jääknähtudeks loetakse:

- bronhiektasid – on kopsutuberkuloosi läbipõdemisejärgne kahjustus
- tuberkuloom – ümar või ovaalne teravalt piirdunud sidekoelise kapsliga ümbritsetud moodustis, mis võib sisaldada destruktsiooni või lubjastust
- armistumine – fibroos, mahu vähenemine
- lümfisõlmede lubjastumine
- pleura paksendid

Tuleb arvestada, et ~15% esmase tuberkuloosi juhtudest ei leita röntgenogrammil haigust. See on tingitud sellest, et alveolaarne vari on liialt väike või asub haiguskolle rangluu ja esimese roide varjus. Väike kopsukoe lagunemine ei pruugi olla röntgenogrammil nähtav. Disseminatsioon võib samuti jääda märkamata või tundub tegelikust väiksemana. Kahtluse puhul on vajalikud lisauuringud:

- tipuülesvõte
- ultraheliuuring – pleuriidi diagnoosimiseks
- kompuutertomograafia (CT)

Lineaar- ka kompuutertomograafiat kasutatakse protsessi täpsemaks visualiseerimiseks, kollete varajasemaks avastamiseks. Uuringud võimaldavad täpsemalt määrata lümfisõlmede haaratust, lagunemiste olemasolu, disseminatsiooni ulatust. Meetodid on abiks protsessi aktiivsuse hindamisel.

Kompuutertomograafiat kasutatakse abistava uuringuna bronhoskoopia juhtimisel perifeerses koldest materjali saamiseks, kirurgilise ravi võimalikkuse hindamisel ja operatsioonitaktika väljatöötamisel, jääknähtude ulatuse määramiseks.

4. Vere hematoloogilised ja biokeemilised analüüsid

Tuberkuloosi puhul on muutused vereanalüüsides üldjuhul tagasihoidlikud.

Võib esineda:

- perifeerse vere analüüsis mõõdukas leukotsütoos
- monotsüütide ning eosinofiilide arvu tõus
- aneemia (~10% juhtudest) on iseloomulik dissemineerunud vormidele. Mõnedel juhtudel võib aneemia või pantsütopeenia olla tingitud otsesest luuüdi tabatusest olles sellisel juhul rohkem lokaalne kui süsteemne reaktsioon.

Tabel 3. Mittespetsiifilised muutused hematoloogilistes ja biokeemilistes analüüsides, mis esinevad kopsutuberkuloosi puhul

Analüüs	Kommentaar
Aneemia	Paljudel kaugelearenenud haigusprotsessiga patsientidel kujuneb "kroonilise haigusega kaasnev aneemia"
Settereaktsiooni kiirus (SR)	Mõõdukas, ravi jooksul alaneb
C-reaktiivne valk (CRV)	Mõõdukas, ravi jooksul alaneb
Albumiinide tase seerumis	Madal albumiinide kontsentratsioon on seotud kroonilise haigusega, pikaleveninud palavikulise seisundiga, kurtumusega
Kõrvalekalded maksa funktsionaalsetes testides	Nihked on tingitud mittespetsiifilistest põletikureaktsioonidest ja kaugelearenenud haigusjuhtudel ka kroonilise pulmokardiaalse puudulikkusega seondult. Põhjuseks võib olla tuberkuloosne protsess maksas, alkoholi kuritarvitamine või viirushepatiit. Enam seostatakse siiski ravimite kõrvaltoimetega.
Lümfopeenia	Tavaliselt mõõdukalt väljendunud, seostatakse kroonilise intoksikatsiooniga
Leukotsütoos	Kõige sagedasem on leukotsüütide arvu mõõdukas suurenemine ilma nihketa vasemale. Eosinofiilia esineb harva
Monotsütoos	

5. Bronholoogiline uurimine

Bronholoogiline uurimine on oluline alternatiivse diagnoosi (eeskätt kopsukasvaja) kinnitamisel või väljalülitamisel. Bronholoogilist uuringut kasutatakse diagnostilise materjali saamiseks, kui patsient pole võimeline andma analüüsideks röga ja püsib kahtlus kopsutuberkuloosile. Uuring on näidustatud ka bronhituberkuloosi kahtlusel, kuna paljudel sellistel patsientidel on atüüpiline röntgenleid, röga analüüs mükobakterile negatiivne ja komplitseeritud kliiniline pilt.

Bronhoskoopilise uuringu jooksul kirjeldatakse suurte hingamisteede visuaalne leid ning teostatakse järgmised diagnostilised uuringud:

- bronhiaspiraadi aspireerimine ja selle tsütoloogiline ning bakterioloogiline uurimine
- bronhibiopsia (histoloogiline uurimine)
- haritsütoloogia (tsütoloogiline uurimine)
- transbronhiaalne lümfisõlmede aspiratsioonbiopsia (tsütoloogiline uurimine)
- transbronhiaalne kopsu kaugbiopsia (tsütoloogiline või histoloogiline uurimine)
- bronhoalveolaarne lavaaž (BAL)

On soovitatav mitte teostada bronholoogilist uuringut enne, kui ei ole püütud avastada tuberkuloositekitajat mitteinvasiivsete (rõga, indutseeritud rõga) meetoditega. Bronholoogiline uuring kujutab endast riski ning ebamugavust patsiendile ning nakusohtu personalile ja võib põhjustada instrumentariumi kontaminatsiooni.

6. Perkutaanne transtorakaalne peennõelaspiratsioonbiopsia, pleurabiopsia

Näidustuseks on ebaselge geneesiga kopsu protsess. Võimaldab võtta röntgenoskoopilise-, kompuutertomograafilise- või ultrahelikontrolli all biopsia patoloogiliselt muutunud piirkonnast.

7. Torakoskoopia, videotorakoskoopia (VATS), torakotoomia

Kirurgilisi meetodeid (torakoskoopiat, videotorakoskoopiat või torakotoomiat) kasutatakse enamasti diferentsiaaldiagnostilisel eesmärgil tuberkuloosi diagnoosi kinnitamiseks või välja lülitamiseks. Kaasjal teostatakse praktiliselt kõik diagnostilised operatsioonid videotorakoskoopiliselt.

Sagedasemateks näidustusteks on:

- ebaselge geneesiga eksudatiivne pleuriit.
- ebaselge geneesiga varjustus kopsus (“ümarvari”, disseminatsioon, infiltraadid)

Tuberkuloosse pleuriidi korral võetakse silma kontrolli all parietaalse pleura biopsiad.

Kopsutuberkuloosi erinevate vormide korral võetakse biopsiad muutunud kopsuosadest või resetseeritakse haiguskolle täielikult (tuberkuloom). Saadud materjal suunatakse diagnoosi kinnitamise eesmärgil histoloogiliseks ja mükobakterioloogiliseks uuringuks

VIII. TUBERKULOOSI KLIINILISED VORMID, DIFERENTSIAALDIAGNOOS

1. Kopsutuberkuloos

Eestis moodustab kopsutuberkuloos 82–93% kõigist arvelevõetud tuberkuloosijuhtudest, neist kaks kolmandiku on bakterieritajad.

Kopsutuberkuloosi kõige iseloomulikumaks tunnuseks on üle kolme nädala kestnud köha. Haiguse algstaadiumis võib see olla mitteproduktiivne, hiljem lisandub röga eritus. Alati peab arvestama, et köha ei ole spetsiifiline kopsutuberkuloosile ning võib olla seotud suitsetamise või ülemiste hingamisteede kroonilise infektsiooniga.

Veriköha ei ole sageli esinev sümptom, kuid seda tõsisema prognostilise tähtsusega, viidates kaugemalearenenud protsessile, millega kaasneb kopsukoe lagunemine. Veriköha põhjusteks võivad olla bronhektaasid, lisandunud seeninfektsioon (eriti *Aspergillus*) residuaalõones või kaltsifikaatide erosioonid (broncholithiasis). Põletiku levides pleura lestmetele võib lisanduda valu.

Hingeldus ei ole kopsutuberkuloosi puhul iseloomulik. Kliiniliselt väljendunud hingamispuudulikkus tekib kaugemale arenenud haigusjuhtude korral või siis kaasneva kopsupatoloogiaga seonduvalt.

Üldnähtudest on sagedasemateks sümptomiteks subfebrilne palavik, öine higistamine, väsimus, isutus. Auskultatoorne leid on tuberkuloosi puhul reeglina tagasihoidlik, viidates enam koe konsolidatsioonile.

Diagnoosimine

Inimeselt, kellel kahtlustatakse kopsutuberkuloosi, tuleb võtta vähemalt 3 rögaproovi mikroskoopiliseks ja kultuurmeetodil uurimiseks. Positiivse külvi korral tuleb koheselt määrata mükobakterite ravim tundlikkus. Proovid on soovitatav võtta varahommikul mitmel järjestikusel päeval. Rögaerituse puudumisel võib materjali saamiseks teha bronhoskoopia (vt. materjali laboratoorne uuring, laboratoorsed meetodid).

Röga analüüse on vajalik koguda vähemalt kolmel järjestikusel päeval.

Röntgenoloogiline uurimine

Kopsutuberkuloosi puhul leitakse röntgenogrammidel peaaegu alati patoloogilised muutused kopsudes, välja arvatud endobronhiaalse tabatuse korral. Sel juhul muu-

tused otseselt ei visualiseeru röntgenogrammil, kuid võib esineda peribronhiaalne varjustus. Paraku on see leid mittespetsiifiline.

Tuberkuloos, mis areneb latentse tuberkuloosi endogeense reaktivatsiooni tagajärjel, annab sageli röntgenoloogilise leiu ühe või mõlema kopsu ülasingarates. Enamasti väljendub see laatuvaldelise või pilvja infiltraadina või väga väikeste kolletena bronhovaskulaasre kimbu kõrval, mis on visualiseeritavad vaid KT uuringul. Kavernid on sellisele tuberkuloosivormile iseloomulikud.

Kõige sagedamini on tabatud parema kopsu ülasingara tipmine ja posterioorne segment ja vasaku kopsu apiko-posterioorne segment. Tuberkuloosse protsessi taandarenedes jääb tabatud kohta armkude, mis põhjustab kopsuparenhüümi mahu languse ja kaltsifikatsioonide teket kahjustatud piirkonda.

Immuunkompetentsel täiskasvanul reeglina ei täheldata rindkeresisesest lümfadenopaatiat, kuigi see võib esineda primaarse protsessi puhul. Lastel seevastu esineb sagedasti nii intratorakaalsete kui ka ekstratorakaalsete lümfisõlmede tabatust. Tuberkuloosse protsessi progresseerudes võib infektsioon levida hingamisteede kaudu teistesse kopsuosadesse. Parenhüümi kolde erosiooni korral võib infektsioon levida vere või lümfiringesse ja viia dissemineeritud protsessi kujunemisele "milliaarse" (tühtlaseslt jaotunud väikesed noodulid) leiuuga kopsu röntgenogrammil.

Läbipõetud tuberkuloosi jääknähud on erinevad röntgenülevõttel aktiivse tuberkuloosi leiust. Tihedad kaltsifikaatidega või kaltsifikaatideta kopsukolDED võivad olla nähtavad hiiluste piirkonnas või ülaväljades. Väiksemate fibroosiga või fibroosita kolletega kopsude ülaväljades kaasneb sageli vastava piirkonna mahu langus. Kirjeldatud kopsukolDED ja fibroosiga alad on hästi eristatavad ja selgelt piirdunud (kirjeldatakse "tihedate" kolletena).

Ülaväljade bronheктаasid on mittespetsiifilised, vahel kujunevad läbipõetud tuberkuloosi tagajärjel.

Pleura fibroos võib olla põhjustatud läbipõetud tuberkuloosist, kuid sagedamini on põhjuseks trauma või teised infektsioonid. Sõlmekesed ja fibroosi kolDED võivad sisaldada aeglaselt paljunevaid tuberkuloositekitajaid. Sellised haigustekitajad võivad tulevikus põhjustada aktiivse tuberkuloosi väljakujunemist.

HIV- infitseeritud isikutel sõltub radioloogiline leid põhihaiguse staadiumist. Neil haigetel, kellel lisandub tuberkuloos immuunpuudulikkuse algstaadiumis, on radioloogiline leid sarnane ülalkirjeldatule. Immuunpuudulikkuse süvenedes muutub radioloogiline leid "atüüpilisemaks". Kavernide kujunemine on ebatüüpiline, sagedamini haaratakse protsessist kopsude alaväljad, esinevad difuussed infiltraadid ja intratorakaalne adenopaatia.

Kopsutuberkuloosi tüsistused

Kopsutüsistusi võib jaotada vältimatut abi nõudvateks tüsistusteks:

- kopsu verejooks
- spontaanne õhkrind

ja muudeks tüsistusteks:

- kopsu-südame puudulikkus
- atelektaas

- bronhi ja rindkereseina uurised
- pleuraempüem
- intoksikatsioon, kurtumus

Kopsutuberkuloosi diferentsiaaldiagnostika

Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleb tuberkuloosi eristada järgmistest haigustest:

- esmase infektsiooni puhul (eriti laste ja noorukite tuberkuloosi korral) tuleb diferentsida teistest intoksikatsiooni seisunditest, kroonilistest lapsea haigustest (tuberkuloosi poolt räägib positiivne TT ja kontakt tuberkuloosihaikega)
- pneumoonia
- eosinofiilsed pneumooniad
- seeninfektsioonid
- mittetüüpilised mükobakterioosid (MOTT-infektsioonid)
- kopsu vaskuliidid
- kopsukasvajad
- kopsuabstsess
- tsüst
- kartsinomatoos või muu kasvajalise protsessi metastaseerumine
- sarkoidoosi teine ja kolmas staadium
- hemosideroos
- pneumokonioos
- pneumofibroos
- teiste kopsuhaiguste jääknähud– ülasingarate tabatus, anamnees

2. Kopsuväline tuberkuloos

Kopsutuberkuloosi all mõistame kopsuparenhüümi või trahheobronhiaalpuu haaratust. Kopsuväline tuberkuloos (KVT) haarab kõiki ülejäänud paikmeid, kaasa arvatud pleura ja intratorakaalsed lümfisõlmed.

Kopsuväline tuberkuloos võib paikneda kõigis organsüsteemides ja diagnoosimine nõuab mitme eriala arstide koostööd. Kui protsess areneb raskesti uuritavates organites, on diagnoosimine keeruline, võib põhjustada rohkesti diagnostilisi probleeme ja vajab erialaspetsiifiliste, invasiivsete uurimismeetodite kasutamist.

Tuberkuloosi kopsuväliseid vorme esineb Eestis suhteliselt harva, kokku umbes 50–60 juhtu aastas ehk umbes 10% kõikidest tuberkuloosisjuhtudest, mistõttu on arstide kogemus selle haigusega tegelemisel väike.

Sarnaselt kopsutuberkuloosile peab ka tuberkuloosi kopsuvälise vormide diagnoos tuginema bakterioloogilistele uuringutele. Patohistoloogiline või patotsütoloogiline uurimine võimaldab küll leida materjalise spetsiifilisele põletikule omaseid tunnuseid, kuid ei võimalda isoleerida haigustekitajat. *M. tuberculosis*e leid kinnitab tuberkuloosi diagnoosi ja võimaldab määrata haigustekitaja ravimtundlikkuse, mis on aluseks

ravimite valikul efektiivse raviskeemi koostamiseks. Ainult morfoloogiliste uuringute alusel on võimatu eristada tuberkulooset protsessi näiteks mükobakterioosidest. Mükobakteriooside probleem on aktuaalne HIV- infitseeritud patsientidel.

Kopsuvälise tuberkuloosi diagnoosimisel on oluline korrektne anamnees. Võimalikud kontaktid tuberkuloosihaigetega ja andmed varem põetud tuberkuloosist suurendavad KVT võimalikkust.

2.1. Kopsuvälise tuberkuloos ja HIV infitseeritud patsiendid

Kopsuvälise tuberkuloos esineb HIV- infitseeritud isikutel sagedamini, sest immuunpuudulikkuse tõttu ei ole makroorganism võimeline lokaliseerima *M. tuberculosis* infektsiooni ega selle hematogeenset levikut teistesse organitesse.

HIV negatiivsetel esineb KVT isoleeritult 12–16%-l, AIDS-i haigetel aga 20–50%-l kõigist tuberkuloosivormidest. KVT koos kopsutuberkuloosiga vastavalt 4%-l HIV negatiivsetel ja 30–70% AIDS-i haigetel. Mida suurem on immuunpuudulikkus, seda suurema tõenäosusega avaldub tuberkuloos kopsuvälise vormina. Kuna KVT võib olla kaugelarenenud immunosupressiooni väljenduseks, siis HIV- infitseeritud on KVT seotud lühema elulemusega kui kopsutuberkuloos.

Tuberkuloosi kopsuvälise vormide korral on tuberkuliinenergia tüheldatud HIV- negatiivsetel kuni 37%-l, aga kuni 76%-l HIV positiivsetel.

HIV- infitseeritud haigetel esineb sagedamini generaliseerunud lümfadenopaatia, hepatosplenomegalia, aneemia, leukopeenia, maksaensüümide kõrgeenenud väärtused, hüponatreemia, ja miliaarne tuberkuloos.

KVT sagedase esinemise tõttu HIV-positiivsetel on vajalik uurida mükobakterite suhtes kõiki organeid ja kudesid, kus tuberkuloosi kahtlustatakse. Kui haigel on palavik, aga tuberkuloosi lokaalsed sümptomid puuduvad, on näidustatud vere ja uriini bakterioloogiline uuring *M. tuberculosis* suhtes.

2.2. Dissemineerunud tuberkuloos

Dissemineerunud tuberkuloos kujuneb välja, kui makroorganism ei suuda lokaliseerida haigustekitajaid. Makroorganismi kaitsemehhanismid võivad osutada puudulikeks nii tuberkuloosi primaarse kui ka latentse infektsiooni korral.

Tingituna HIV infektsioonist või mõnest teisest immuunsüsteemi nõrgestavast tegurist haigustekitajad paljunevad ja dissemineeruvad teistesse organitesse. Mitme organi haaratust esineb sagedamini kui diagnoositakse, sest kopsuvälise lokaliseerimise korral on bakterioloogilise tõestuse saamine raskendatud.

Dissemineeritud tuberkuloosi nimetatakse ka "miliaarseks". Termin "miliaarne" tuleneb radioloogilisest leiust, kus mõlemad kopsud on kahjustunud tippudest kuni diafragmani, hirsiteri meenutavate kollete suurus on alla 2 mm.

Kuna dissemineeritud vormi puhul on tabatud mitmed organid, siis on sümptomid pigem süsteemsed (palavik, kaalu langus, öine higistamine, isu langus, nõrkus) kui spetsiifilised. Muud sümptomid sõltuvad haaratud organist. Näiteks kopsukahjustusele on iseloomulik produktiivne köha; peavalu ja teised kesknärvisüsteemi haaratuse sümptomid võivad esineda tuberkuloosse meningiidi korral.

Haige läbivaatusel täheldatakse sagedamini palavikku, järgnevad hepatomegalia, kopsuleid, lümfadenopaatia ja splenomegalia.

Rindkereorganite radioloogilisel uuringul leitakse kopsupatoloogia enamusel, 90–100%-l kuid mitte kõigil haigetel. Sagedamini on leid "miliaarne", kuid võivad esineda ka ülasingulaarse infiltratsioon lagunemistega või ilma, pleura efusioon, perikardi efusioon.

Negatiivne tuberkuliintest esineb dissemineerunud tuberkuloosi korral sagedamini kui teiste KVT vormide korral. Dissemineerunud tuberkuloosile viitab silma soonkest haaratus.

Isegi tüüpilise radioloogilise leiu korral kopsudes võib mikrobioloogilise tõestuse saamine olla raskendatud. Diagnoosimisel tuleb peamine tegevus suunata organitele, mis kõige tõenäolisemalt on haigusest haaratud.

Kõige vajalikumad on: rindkereorganite radioloogiline uuring (röntgenogramm, CT), röga (vajadusel indutseeritud röga) bakterioskoopiline ja bakterioloogiline uuring, perifeersete lümfisõlmede ja neid katva naha biopsia ja bakterioloogiline uuring.

Teisi uuringuid nagu lumbaalpunktsiooni, bronheolaveolaarset lavaaži, kopsubiopsiat, maksa biopsiat, luu- ja luuüdi biopsiat, laparoskoopiat koos biopsiaga, torakotsenteesi ja pleura biopsiat rakendatakse vastavalt näidustustele ja haige seisundile.

2.3. Lümfisõlmede tuberkuloos

➤ Perifeersete lümfisõlmede tuberkuloos

Tuberkuloosne lümfadeniit avaldub sageli ühe või enama lümfisõlme valutu suurenemisena. Kõige sagedamini on haaratud kaela eesmised või tagumised ning supraklavikulaarsed lümfisõlmed, tihti on protsess bilateraalne. Haaratud võivad olla ka teised lümfisõlmede grupid.

Haiguse algfaasis on lümfisõlmi kattev nahk patoloogiat. Haiguse progresseerudes lümfisõlmed tihenevad ja neid kattev nahk muutub põletikuliseks. Lümfisõlme perforatsioonil võib kujuneda aeglaselt paranev uuris. Intratorakaalne adenopaatia võib kompremeerida bronhe, põhjustades atelektaasi koos lisanduva infektsiooniga ning mõningatel juhtudel välja kujunevate bronheктаasidega. Kirjeldatud haiguse kulg on eriti iseloomulik lastel.

Lümfisõlmede tuberkuloosi puhul enamasti üldsümptomid puuduvad. HIV infitseeritud esineb lümfadenopaatia sageli koos teiste organite haaratusega.

Rindkereorganite radioloogiline uuring on näidustatud intratorakaalse tuberkuloosse protsessi kinnitamiseks või väljalülitamiseks. Ka läbipõetud kopsutuberkuloosi jääknähud on viide võimalikule tuberkuloosile lümfisõlmedes.

Tuberkuliintest on enamasti positiivne, vaid vähemal kui 10%-l võib esineda anergia.

Enamasti tuleb diagnoosimisel teostada lümfisõlme biopsia järgneva bakterioloogilise ja morfoloogilise uuringuga. Eelistatud on lümfisõlme eemaldamine

➤ Rindkeresiseste lümfisõlmede tuberkuloos

Intratorakaalsete lümfisõlmede tuberkuloosi diagnoositakse Eestis 90%-l juhtudest lastel. Sümtomatoloogias domineerivad üldsümptomid, eriti palavik. Kopsuhaigusele viitab köha, kaugelearenenud jutudel võib kaasneda õhupuudus.

Diagnoos tugineb peamiselt radioloogilistele uurigutele, röntgenogrammidele ja kompuutertomograafilisele uuringule. Võib leida hiiluse, mediastinaalsete ning paratracheaalsete lümfisõlmede haaratust.

Mükobakterite identifitseerimiseks on olulised röga äigepreparaat ja külv, kuid materjali saamine võib olla raskendatud. Siis on näidustatud maosisaldise aspiratsioon ja uuring. Vajadusel on näidustatud bronhoskoopia,

Tuberkuliintesti positiivne reaktsioon viitab tuberkuloosile, kuid arvestama peab nii “vale-positiivsete” (põhjustatud atüüpiliste mükobakterite infektsioonist) kui “vale-negatiivsete” reaktsioonidega. Tuberkuliinanergia võib esineda rohkem kui 10%-l tuberkuloosihaigetest lastest (Iseman)

2.4. Tuberkuloosne pleuriit

Tuberkuloosse pleuriidi patogeneesis on kaks erinevat patogeneesimehhanismi, millest tuleneb ka kliiniline sümtomatoloogia, vajadus kasutada erinevaid diagnostilisi meetmeid ja ravitaktikat.

Varajase infitseerituse staadiumis satuvad haigustekitajad pleuraõõnde ja käivitavad rakulise immuunreaktsiooni. Reeglina selline tuberkuloosne pleuriit möödub märkamatu ja paranemine toimub spontaanselt. Mõnel haigel võib siiski pleuriit manifesteeruda rohke pleuravedelikuga, põhjustades palavikku ja pleuraalset valu. Juhul kui efusioon on piisavalt suur, lisandub düspnoe. Vedeliku kogunemine on reeglina ühepoolne. Ligi 30%-l juhtudest ei ole tavalisel röntgenülesvõttel võimalik sedastada kopsukoe haaratust, kuigi morfoloogiliselt on parenhüümi kahjustus tõestatav.

Teine pleura haaratuse vorm on empüeem, mis esineb harvem kui esimene. Empüeem tekib juhul, kui suur hulk haigustekitajaid satub pleuraõõnde, tavaliselt kas kavernist või ruptuurist bronhopleuraalse uurise kaudu. Tuberkuloosse empüeemiga kaasneb enamasti parenhüümi haaratus

Tuberkuloosi puhul on tegemist enamasti eksudaadiga.

Tuberkuloosse pleuriidi kliiniline pilt on väga mitmekesine, erineva aktiivsusega võivad olla väljendunud nii üldsümptomid kui pleuriidile tüüpilised mitteproduktiivne köha ja rindkere valud. Kaebuste, perkussiooni, askultatsiooni, radioloogiliste ja ultraheli uuringute abil saame diagnoosida pleuriiti, kuid etioloogia täpsustamiseks on vajalik pleuravedeliku biokeemiline, bakterioloogiline ja morfoloogiline uuring. Diagnostiliste raskuste korral tuleb teostada pleura biopsia, soovitatavalt videotorakoskoopia abil.

Tabel 4. Tuberkuloosse pleuraefusiooni biokeemiline koostis.

Värvus	värvitu-kollakas, läbipaistev
Rakuline koostis	1,000–6,000 WBC; 50%–90% lümfotsüüte (mis on iseloomulik tuberkuloosile); eosinofiile harva üle 5%;üksikud mesoteeli rakud
Valk	üle 30 g/l
pH	tavaliselt 7,3–7,4; harva vähem kui 7,3; mitte kunagi üle 7,4
Glükoos	tüüpiliselt veidi madalam seerumi glükoosi kontsentratsioonist
Laktaatdehüdrogenaas (LDH)	suhe LDH pleura vedelikus/LDH seerumis üle 0,6 ehk LDH pleura vedelikus >2/3 seerumi LDH'st
Mikroskoopiliselt	ligikaudu 10–25% leitakse mükobaktereid bakterioskoopiliselt uuringul
Külvi	mükobaktereid leitakse külvis 25–75% juhtudest. Suurem tõenäosus leida haigustekitaja krooniliste haigusjuhtude puhul
Adenosiindeaminaas (ADA)	TBC korral on tõusnud üle 45 U/l.

2.5. Kuse-suguelundite tuberkuloos

Kuse-suguelundite tuberkuloosi esinemine sageneb koos vanuse tõusuga. Ajavahemik primaarse infektsiooni ja kuse-suguelundite tuberkuloosi avaldumiseni võib ulatuda 15–20 aastani.

Kuse-suguelundite tuberkuloosi puhul domineerivad lokaalsed kaebused, nagu düsuuria, hematuuria, sage urineerimine ja valu. Sümptomid on tavaliselt väheväljendunud, mittespetsiifilised ja sarnanevad kroonilisele mittespetsiifilisele põletikule, mistõttu diagnoosini jõutakse sageli hilinemisega. Naistel esineb sagedamini genitaaltrakti haaratust, põhjustades vaagna piirkonna valu, menstruaaltsükli eba regulaarsust ja infretiilsust. Meestel on sagedamini tabatud skrootum, põhjustades kerget valulikkust ja turset. Esineda võivad prostatiit, orhiit ja epididümiit.

Ligi 90% neeru ning kuseorganite tabatusega patsientidel esineb patoloogiline uriini analüüs. Peamiseks leiuks on püouuria, vähene hematuuria ja uriini happeline reaktsioon. Diagnoosimise aluseks on mükobakterite olemasolu uriini analüüsis või kahjustatud koes. Äigepreparaadi mikroskoopiline uuring jääb sageli negatiivseks, alati peab kaasnema ka bakterioloogiline uuring. Sageli leitakse ka superinfektsiooni põhjustanud patogeeni. Kuna niisugustel puhkudel kasutatakse antibiootikumid (tsefalosporiinid, penitsilliin, fluorokinoloonid, aminoglükosiidid või sulfoonamiidid) võivad inhibeerida ka mükobakterite kasvu uriinis, ei tohiks neid preparaate kasutada vähemalt 48 tundi enne uriini analüüsi võtmist mükobakterioloogiliseks uuringuks. Uriini mükobakterioloogilise analüüsi tuleks korrata vähemalt kolmel järjestikusel päeval.

Täiendavaid diagnostilisi protseduure, nagu ultraheli uuringud, kõhu tühiülevõte, intravenoosne urograafia, kahjustunud organi biopsia, günekoloogilised uuringud, rakendatakse vajadusel.

Kaugelearenenud juhtudel võib leida neerukoos kaltsifikaate, tühikuid ja deformatsioone. Haaratud võivad olla ka urotrakti alumised osad.

2.6. Luu- ja liigese tuberkuloos

Luu-tuberkuloosi esineb kõigis vanusgruppides. Kõige sagedamini paikneb protsess lülisambas, järgnevad puusaliiges ja põlveliiges.

Haiguse varajases staadiumis on kaebused tagasihoidlikud ega põhjusta olulisi vaevusi. Protsessi edasises arengus kujuneb juhtivaks sümptomiks valu, võib esineda turse ja piiratud liikuvus kahjustatud liigese piirkonnas. Süsteemsed sümptomid on väljendunud tagasihoidlikult.

Sümptomite vähesuse tõttu jõutakse diagnoosini hilinemisega, mis võib kaasa tuua tüsistusi. Lülisamba tuberkuloosi puhul tekivad ka neuroloogilised kaebused ja sümptomid. Lülisamba tuberkuloosi korral võib ravi viibimise tagajärjeks olla seljaaju kompressiooni tagajärjel tekkivad pöördumatud neuroloogilised kahjustused, kaas- arvatud parapleegia.

Varajases staadiumis on tavaliste röntgenpiltide abil luu- ja liigese tuberkuloosi, eriti tuberkulooset spondüliiti, raske diagnoosida. Rohkem informatsiooni annavad CT ja MRCT.

Tuberkulooset protsessi on põhjust kahtlustada, kui esineb (a) ühe liigese artriit,

(b) külmabstess, (c) positiivne tuberkuliintest, (d) epidemioloogilised riskitegurid või (e) röntgenogrammil rindkereorganitest diagnoositakse aktiivne tuberkuloos või jääknähud tuberkuloosi põdemise järgselt.

Abstsessi olemasolul on näidustatud selle aspiratsioonbiopsia mükobakterioloogiliseks uuringuks. Vajalikuks võib osutada luubiopsia ja sünoviaalbiopsia koos järgneva bakterioloogilise ja morfoloogilise uuringuga.

2.7. Kesknärvisüsteemi tuberkuloos

Tuberkuloosne meningiit võib areneda esmase tuberkuloosse infektsiooni käigus bakterieemia tagajärjel, kuid võib ilmneda ka tüsistusena kopsutuberkuloosi reaktiivseerumise või tuberkuloosi parameningeaalse kolde perforerumise tulemusena. Subarahnoidaalse ruumi infitseerumise korral lisandub difuusne meningiit.

Tuberkuloosse meningiidi puhul lokaliseerub protsess sagedamini ajupõhimikul, seetõttu võivad ilmneda kraniaalnärvide kahjustuse sümptomid, nagu peavalu, teadvuse häired, kuklakangestus. Haiguse kulg ja sümptomite dünaamika võivad kulgeda erinevalt, sõltudes ka teiste organite haaratusest.

Tuberkuloosse protsessi diagnoosimisel ei tohiks unustada röntgenogrammi rindkereorganitest. Neuroloogilise koldeleiu või intrakraniaalse rõhu tõusu kahtluse korral on järgmiseks sammuks CT uuring, meningiidi korral ka lumbaalpunktsioon. Tuberkuloosne meningiit võib CT uuringul väljenduda difuusse tursena või

obstruktiivse hüdrotsafaalina, võib aga olla ka normi leid. Liikvori bakterioskoopilisel uuringul leitakse happekindlaid mikroobe 20–37%-l juhtudest, külvi meetodil 40–80%-l. Tuberkuloomid on CT uuringul nähtavad ümarvarjudena.

Kesk närvisüsteemi tuberkuloomi puhul on kliinik aeglaselt progresseeruv. Tavaliselt leitakse aeglaselt suurenev piirdunud kolle, kuigi võib esineda ka koljusisese rõhu tõus ilma lokaalse leiuta. Liikvor on tavaliselt patoloogiat. Diagnoosini jõutakse magnetresonantstomograafia või CT abil. Vajalikuks võivad osutada biopsia, peennõelaspriatsioonibiopsia või kolde reseksioon.

2.8. Kõhuõõneorganite tuberkuloos

Kõhuõõneorganite tuberkuloosi diagnostika on sageli keeruline, kuna esinev sümptomatoloogia ühtib teiste kõhukoopahaiguste sümptomatoloogiaga.

Tuberkuloos võib tabada kõiki kõhuõõneorganeid, kaasa arvatud kõhukelmet. Eelistatud paikmed on terminaalileum ja coecum. Sel puhul on sümptomiteks valu, mida tuleb diferentsida apenditsiidist ja soolesulgusest. Palpeeritav infiltraat koos radioloogilisel (kontrastainega) uuringul leitud patoloogiaga võib meenutada kartsinoomi. Rektaalosa tuberkuloos väljendub sageli haavanditena, uuristena ja pararektaalsete abtsessidena. Kuna diferentsiaaldiagnostiliselt tuleb kõne alla kartsinoom, siis selgub diagnoos sageli alles operatsioonilaul. Laparoskoopia või kolonoskoopia koos biopsiaga aitavad jõuda diagnoosini.

Tuberkuloosne peritoniit põhjustab sageli valu, kõhupuhitust, palavikku, kaalulangust, isutust. Diagnoosimist raskendavad kaasuvad haigused (maksatsirroos). Kui astsiidiga haigel esineb palavik ja abdominaalne hellus, on diagnostilistel eesmärkidel näidustatud peritoneaalvedeliku uuring; tuberkuloosile on iseloomulik lümfotsütaarne eksudaat, eksudaati saab uurida ka mükobakterite suhtes. Vajadusel teostatakse laparoskoopia koos biopsiaga.

2.9. Tuberkuloosne perikardiit

Subjektiivne ja objektiivne leid tuberkuloosse perikardiidi puhul võib olla põhjustatud nii otseselt tuberkuloosist protsessist kui ka perikardi põletikust, mis tekitab valu, efusiooni, hemodünaamika häireid. Süsteemsed sümptomid on mittespetsiifilised, esinevad palavik, kaalulangus, öine higistamine. Hiljem võivad lisanduda köha, düspnoe, turse alajäsemel ja valud rindkeres. Perikardi efusioonist tingituna võib kujuneda tamponaad või konstriksioon.

Diagnoosini aitavad jõuda perikardi vedeliku või perikardi biopsia bakterioloogiline ning morfoloogiline uuring. Siiski on võimalik, et morfoloogilisel uuringul puudub tuberkuloosile spetsiifiline leid. Negatiivsed tulemused ei välista perikardiidi tuberkulooset etioloogiat.

2.10. Silma tuberkuloos

Silma tuberkuloosi diagnoositakse peamiselt dissemineerunud tuberkuloosi korral, kuid võib esineda ka lokaalselt kõigis silma osades. Nii kliiniline pilt kui haiguse kulg on erakordselt mitmekesised.

2.11. Naha tuberkuloos

Nahatuberkuloosi korral on haiguse kulg tavaliselt allaäge või krooniline. Naha haiguslikud muutused võivad olla mitmesugused.

Otsese kontakti teel nakatumisel kujuneb 2–4 nädalat pärast nakatumist sõlmeke ja sellest valutu haavand. Iseloomulik on regionaalsete lümfisõlmede haaratus. Tuberkuloosibakteriga juba varem infitseeritudel on sagedasem tüükaline nahatuberkuloos. Ohustatud on eriti nakkusohtlike materjalidega töötajad.

Nahatuberkuloosi arenemise allikaks võib olla ka tuberkuloosi levik vere kaudu teistest organitest. Kujuneb krooniline tuberkuloosne infektsioon- harilik söötraig. Esialgselt lamedast sõlmest kujuneb punakas-pruun pehme naast. Nahk on reeglina sile, veidi ketendav, kuid esineb ka hüperkeratootilisi, haavanduvaid ja tugevalt armistavaid vorme.

Tuberkuloosi generaliseerunud haigusvormi – ägedat miliaarset tuberkuloosi on kirjeldatud peamiselt immuunsüsteemi kahjustusega inimestel (HIV positiivsed). Nahal väljendub see hulgaliste väikeste purpurjate laigukeste ja sõlmedena, haiguskolded on ka teistes organites.

Naha kahjustus võib tekkida otsese kontakti tulemusena allpoolasuvast tuberkuloosikoldest (lümfisõlm, luu, liiges). Haiguskolde perforeerumisel naha pinnale kujunevad haavandid ja sillakujulised armid. Kopsu- ja seedetrakti tuberkuloosi väljenduseks võivad olla autoinokulatsioonina levinud haiguskolded suu, nina ja pärasoole ümbruses.

Tuberkuliidid väljendavad tavaliselt hüpersensitiivset reaktsiooni bakterile, mitte tõelist infektsiooni (erythema nodosum, erythema induratum, erythema annulare induratum).

Diagnoos tugineb naha biopsiale ja selle bakterioloogilisele morfoloogilisele uuringule.

IX. TUBERKULOOSI RAVI

1. Tuberkuloosi ravikorraldus

Vastavalt EKS poolt kinnitatud ravijuhistele kinnitab tuberkuloosi diagnoosi ja määrab ravi pulmonoloog. Kopsuväliste lokalisatsioonide korral tehakse otsus diagnoosi suhtes vastava erialaspetsialisti poolt. Ravi määramine ja ravi jälgimine nii kopsu kui ka kopsuvälise tuberkuloosi puhul toimub koos kopsuarstiga.

Ravi eesmärkideks on tuberkuloosihaike paranemine; aktiivsest tuberkuloosist või selle hilistagajärgedest tingitud suremuse vältimine; tuberkuloosi retsidiivide vähendamine; ravimresistentsete haigusjuhtude tekke ja leviku piiramine; nakkusohu vähendamine ühiskonnas.

Tuberkuloosi ravi kaasaegne strateegia baseerub standardiseeritud lühiajalistel antibakteriaalse ravi skeemidel. Tuberkuloosi ravis kasutatakse kombineeritud antibakteriaalset ravi vastavalt ravim tundlikkuse andmetele. Tuberkuloosi ravi peab olema järjepidev ning kontrollitav, et vältida ravimiresistentsuse kujunemist ning infektsiooni levikut elanikkonna seas. Ravim tundliku tuberkuloosi korral on ravi efektiivsus kõrge.

Tuberkuloosihaigete ravi organiseerimisel ja läbiviimisel lähtutakse Maailma Tervi shoiuorganisatsiooni (MTO) ja Rahvusvahelise Tuberkuloosi ja Kopsuhaiguste Vastu Võitlemise Liidu (IUATLD) poolt soovitatud *põhiseisukohtadest*:

- kõigile tuberkuloosihaigetele tuleb tagada võrdsed ravivõimalused
- haiguse ühiskonnaohtlikkusest tulenevalt on ravi patsiendi jaoks tasuta

Tuberkuloosi ravikorralduse aluseks on otseselt kontrollitav ravi (OKR), mis kitsamas mõttes tähendab ravimite võtmist meditsiinipersonali vahetu kontrolli all. Erialakirjanduses vastab sellele inglisekeelne mõiste DOT – Directly Observed Treatment. MTO hinnangul on see kõige efektiivsem ja ökonoomsem tuberkuloosi ravisüsteem, võimaldades saavutada paranemise 85–90% ravim tundlike haigusjuhtude puhul ja väldib ravimresistentsete haigusjuhtude teket.

Reeglid, mida peab järgima:

- tuberkuloosi ravis kasutatakse kombineeritud antibakteriaalset ravi vastavalt ravim tundlikkuse andmetele;
- ravimeid võetakse ühekordse annusena hommikul 30 minutit enne sööki;
- erandjuhtudel ja halva taluvuse korral võib ravimed võtta ka teistel aegadel, vastava otsuse teeb pulmonoloog;
- tuberkuloosi ravi peab olema järjepidev ning kontrollitav, vältida tuleb ravimite ebaregulaarset võtmist. Lubamatu on võimaldada patsientidel enestel otsustada, millal ravimeid võtta ja millal mitte, kuna tekib oht ravimiteresistentsuse kujunemiseks.

Otseselt kontrollitavat ravi viiakse läbi nii statsionaaris kui ka ambulatoorselt.

Ravi edukuse ja resistentsuse väljakujunemise seisukohast on eriti oluline korrekselt läbi viidud intensiivravifaas, mis võib toimuda nii statsionaaris kui ka ambulatoorselt.

Peale abatsilleerumist ja/või järelravifaasis jätkab patsient ambulatoorse raviga kas maakonna kopsuarsti või elukohajärgse perearsti juures. Kopsuarst määrab tuberkuloosiravi ning teostab raviefektiivsuse jälgimist. Ravimite võtmine toimub meditsiinipersonali (pulmonoloog, meditsiiniõde, perearst) või vastava koolituse saanud sotsiaaltöötaja järelevalve all.

Ravi võib alustada ka ambulatoorselt, seda eriti siis kui rögas bakterioskoopiliselt haigustekitajaid ei leita ja patsient järgib ravirežiimi.

Kuna tuberkuloosi haigestumine ja ravi efektiivsus on suuresti mõjutatud sotsiaalmajanduslikest tingimustest, siis tuleb ravi läbiviimise tingimuste üle otsustada igal üksikjuhul eraldi, kaasates otsuste tegemisse nii patsiendi kui patsiendi omaksed, meditsiinipersonali ja sotsiaaltöötajad.

Tuberkuloosi ravi on pikaajaline (6–24 kuud), mistõttu on oluline osa patsiendi ja tema omaste koolitusel haiguse iseloomu, ravi olulisuse kui ka infektsiooni leviku tõkestamise suhtes.

Tuberkuloosihaike hospitaliseerimise kriteeriumideks on:

- haige raske tervislik seisund, mis nõuab haiglaravi
- haiglaravi nõudvate oluliste ravi kõrvaltoimete ilmnemine
- haige nakkusohtlikkus ümbruskonnale
- haige sotsiaalmajanduslik seisund, mis ei võimalda ravi efektiivset läbiviimist ambulatoorselt
- Puuduvad tingimused otseselt kontrollitavaks ambulatoorseks raviks

Tuberkuloosi ravi komponentideks on:

- antibakteriaalne ravi
- kirurgiline ravi
- sümptomaatiline ravi
- režiim, dieet

2. Tuberkuloosi antibakteriaalne ravi

Enne antibakteriaalse ravi alustamist võetakse kolm rögaproovi, soovitavalt erinevatel päevadel. Et vältida materjali ebaõiget kogumist, peab vähemalt üks neist olema antud meditsiinipersonali järelvalve all.

Kõigist analüüsides teostatakse bakterioskoopiline uuring, külvid. Ravim tundlikkuse määramine teostatakse neist vähemalt kahel korral.

Ravim tundlikkuse andmed on aluseks raviskeemi valimisel. Kuni pole teada ravim tundlikkus konkreetsel juhul, alustatakse ravi põhiraviskeemidaga vastavalt patsiendi kategooriale (vt definitsioonid tuberkuloosihaiigusjuhtude arvele võtmiseks lk 7).

Eestis olemasoleva konsensuse alusel tehakse diagnostilisel eesmärgil külv ning ravim tundlikkus BACTEC süsteemidel, mis võimaldab saada ravim tundlikkuse andmed 2 kuni 8 nädala jooksul. Kui selgub, et tegemist on ravimresistentsusega, siis määrab ravikonsiilium haigele sobivaima ravirežiimi, arvestades haiguse anamneesi, varem kasutatud ravimeid, ravim tundlikkuse andmeid, haige sotsiaalmajanduslikku olukorda.

Tuberkuloosi antibakteriaalse ravi põhiskeemis kasutatakse nelja kuni viit antibakteriaalset preparaati. Raviskeem koosneb intensiivravifaasist ja järelravifaasist.

Kui on tegemist *esmaselt avastatud ravim tundliku haigusjuhuga* (vt definitsioonid, tuberkuloosihaiigusjuhtude arvele võtmiseks lk 65), siis kasutatakse Eestis *intensiivravifaasis* nelja preparaati: isoniasiidi (H), rifampitsiini (R), etambutooli (E), pürasiinamiidi (Z). Kõik ravimid võetakse korraga (1 doosina), eelistatult hommikul. Hommikune manustamine võimaldab paremini jälgida kõrvaltoimeid. Intensiivravifaas kestab 60 päeva ja arvestuslikult 60 doosi. Kui ei osutu võimalikuks 60 päeva jooksul manustada kõiki 60 doosi (põhjuseks näiteks ravikatkestused, siis pikendatakse intensiivravifaasi vastavalt. Kui bakterieritus jätkub peale kahekuulist ravi, pikendatakse intensiivravifaasi veel 30 doosi võrra. (Vt tabel 7).

Järelravifaas kestab neli kuud, mille jooksul kasutatakse kahte preparaati (H ja R). Ravimeid manustatakse kas iga päev, kokku 120 doosi või üle päeva, kokku 60 doosi. Ravimite annused sõltuvad sellest, kas on valitud igapäevane ravi või käib patsient ravimeid võtmas kolm korda nädalas. Ülepäevane ravirežiim sobib enam

ambulatoorsel ravil olevatele patsientidele, kuna vähendab OKR punkti külastuste kordi. Samuti võib see sobida paremini patsientidele, kellel esinevad ravikõrvaltoimed või on probleeme ravimite võtmisega kaasuvate haiguste tõttu. Muud olulisi erinevusi ravimite võtmise kordade vahel järelravifaasis pole.

Juhul kui pole võimalik läbi viia otseselt kontrollitavat ravi järelravifaasis, siis kasutatakse kombinatsiooni H ja E ning pikendatakse järelravifaasi 3 kuu võrra.

Rifampitsiini, kõige mõjusama tuberkuloosivastase antibakteriaalse preparaadi, raviskeemist väljajätmise põhjuseks on püüd vältida selle ebaõiget kasutamist. Samas pikeneb ravikuur.

Retsidiiv-haigusjuht (haigustekitaja on tundlik kõigile põhipreparaatidele) Sellisel juhul kasutatakse Eestis raviskeemis *intensiivravifaasis* viit preparaati (H, R, E, Z, S). Kõik ravimid võetakse korraga (1 doosina), eelistatult hommikul. Intensiivravifaas kestab kolm kuud – sellest 60 doosi viie preparaadiga (H, R, E, Z, S) ja 30 doosi nelja preparaadiga (H, R, E, Z). Kui bakterieritus jätkub peale 90 doosi manustamist, pikendatakse intensiivravifaasi veel 30 doosi võrra. (Vt tabel 7).

Järelravifaas kestab viis kuud, mille jooksul kasutatakse kolme preparaati (H, R, E). Valitakse kas igapäevane ravirežiim, kokku 150 doosi või toimub ravi üle päeva, kokku 75 doosi. Ravimite annused sõltuvad haige kehakaalust ja ravirežiimi valikust.

Ravi korduvate tuberkuloosijuhude puhul

Korduvad tuberkuloosijuhud – üle tulnud teisest piirkonnast, mitteefektiivne ravi, ravikatkestaja, kroonilise haiguse juht.

Üle tulnud teisest piirkonnast. Sellise haigusjuhu korral jätkatakse eelmises piirkonnas alustatud ravi.

Mitteefektiivse ravi korral on esimeseks sammuks kontrollida laboriandmete õigsust (analüüsiks saadetud materjali vastavus, analüüsi kontaminatsioon, valesti ülestähendatud vastus). Juhul kui siiski on tegemist ravimtundliku haigustekitajaga, tuleb selgitada mitteefektiivse ravi võimalikud põhjused. Need võivad olla kas meditsiinilised või ei ole patsient ravirežiimist kinni pidanud.

Bakterierituse püsimise meditsiinilisteks põhjusteks võivad olla kaasuvad haigused, ravimite halb imendumine, ebaõigete dooside kasutamine, ravimite kõrvaltoimetest tingitud ravivahed, kaugelearenenud haigusvorm.

Peale mitteefektiivse ravi põhjuste selgitamist tuleb valida õige ravitaktika. Vajadusel tuleb ravijuht esitada ravikonsiiliumile ekspertotsuse saamiseks. Kui tegemist on

ravimresistentsusega, tuleb ravi korrigeerida vastavalt ravimtundlikkusele (Vt ravimresistentsete ja multiresistentsete haigusjuhtude ravi Tabelid 8, 9). Mitteefektiivse ravi korral tuleb arvestada ka superinfektsiooni võimalust. Kõne alla võib tulla haiglasine nakkus.

Ravikatkestaja. Kui tegemist on haigega, kes pöördub tagasi ravile peale ravikatkestust, tuleb määrata haige baktereritus ja tutvuda varasema ravidokumentatsiooniga. Kui tegemist on baktereritajaga või on toimunud ravikatkestus intensiivfaasi jooksul, tuleb alustada retsidiivhaigusjuhu ravirežiimi. Muutunud ravimtundlikkuse andmete korral tuleb korrigeerida raviskeemi vastavalt saadud resistentsuse andmetele. Kui tegemist on mittebaktereritajaga ja ravikatkestus on olnud järeldravifaasis, tuleb otsustada saadud dooside, ravikatkestuse kestvuse ning haiguse dünaamika järgi edasine ravivajadus ja kestvus.

Kroonilise haiguse juhuga on tegemist, kui haige on läbinud täieliku esmase ja korduvad ravikuurid, kuid pole paranenud. Sellise juhtumi põhjused võivad olla nii meditsiinipersonali kui ka haigepoolsed. Tegemist võib olla ravimite vale annusega, ravirežiimi mittejälgimisega, imendumishäirega, kaugelearenenud haigusvormiga, ravimresistentsusega. Sellised juhud on soovitatav esitada edasise ravitaktika valikuks ravikonsiiliumile.

Polü- ja multiresistentse haigusjuhu puhul rakendatakse individuaalsel tundlikkusel põhinevaid raviskeeme, mis on ära toodud tabelites 8 ja 9.

Multiresistense haigusjuhu korral alustatakse, muudetakse ja lõpetatakse ravi ravikonsiiliumi otsusel.

2.1. Tuberkuloosivastased ravimid

Tuberkuloosihaigel koosneb tuberkuloositekitajate populatsioon 3 grupist: metaboolselt aktiivsed-, rakusisesed- ja persisteerivad bakterid (vt Tabel 5).

Tabel 5. Tuberkuloositekitajate populatsioonid tuberkuloosi põdevatel haigetel

Bakterite grupp	Mikrobiloloogiline iseloomustus
Metaboolselt aktiivsed	Pidevalt kasvavad bakterid
Rakusisesed bakterid	Makrofaagid (happeline keskkond)
Persisteerivad bakterid	Metabolism aktiveerub teatud aja tagant

Levinud praktika kohaselt jaotatakse antibiootikumid bakteriostaatilisteks ja bakteriootsiidseteks. Selline jaotus ei sobi hästi kirjeldamiseks tuberkuloosivastaste ravimite toimemehhanismi. Mitchinson on toonud välja kolm põhitõimet, mida peavad oma tuberkuloosivastased ravimid (vt Tabel 6) (11). Põhilistel tuberkuloosivastastel ravimitel on kolm põhitõimet (Rieder, 2002, lk 53):

- Võime ära hoida resistentsuse kujunemist skeemis samaaegselt kasutatavatel ravimitel – see on ravimi võime ära hoida teistele raviskeemis samaaegselt kasutatavatele ravimitele resistentsete mutantide selektsiooni. Selline võime pole omane mitte kõikidele tuberkuloosivastastele ravimitele. Kõige enam väljendunud rifampitsiini ning kõige vähem tioatsetasooni puhul.
- Varajane bakteriitsiidne toime – see on ravimi võime vähendada tuberkuloosi-bakterite hulka rögas ning haiguskoldes ravi algfaasis subpopulatsioonide aktiivse paljunemise perioodil. Tugevaimalt väljendunud isoniasiidil.
- Steriliseeriv toime – see on ravimi võime võimalikult kiiresti elimineerida või oluliselt vähendada bakterite arvu põletikukoldes. Mõõdupuuks abatsilleerumise aeg ning haiguse retsidiiv peale ravi lõppu. Olulisemad ravimid selles rühmas on rifampitsiin ja pürasiinamiid.

Need kolm tuberkuloosivastaste ravimite põhiomadust seletavad ka raviskeemide kõrget efektiivsust juhul, kui nad sisaldavad isoniasiidi, rifampitsiini ja pürasiinamiidi.

Tabel 6. Tuberkuloosivastaste ravimite põhitoimete pingerida.

Toime tugevus	Resistentuse kujunemise vältimine	Varajane bakteriitsiidne toime	Steriliseeriv toime
Kõrge	isoniasiid rifampitsiin	isoniasiid	rifampitsiin pürasiinamiid
	etambutool streptomütsiin	etambutool rifampitsiin	isoniasiid
Madal	pürasiinamiid tioatsetasoon	streptomütsiin pürasiinamiid tioatsetasoon	streptomütsiin tioatsetasoon etambutool

2.2. Tuberkuloosivastased põhiraviskeemid

Põhiraviskeeme kasutatakse kui on tegemist tuberkuloosivastastele ravimitele tundliku haigustekitajaga või kui ravimtundlikkus pole teada.

Saadaval on fikseeritud annuseid sisaldavad kombineeritud ravimpreparaadid – kahe, kolme või nelja ravimi kombinatsioonid (HR, HE, HRZ ja HRZE). Ainult kvaliteetsed preparaadid kindlustavad üksikute ravimite nõuetele vastava biosaadavuse. Kombineeritud tabletid parandavad patsiendi ravisoostumust ja aitavad vältida juhuslikku monoterapiat, mistõttu on resistentsus kergemini välditav. Eeliseks on väiksem tablettide arv. Fikseeritud kombinatsioonide puuduseks on, et kõrvaltoimete eristamine on raskem.

Eestis on põhiselt kasutusel kombinatsioonpreparaat, mis sisaldab rifampitsiini ja isoniasiidi.

Tuberkuloosivastaseid ravimeid soovitatakse manustada intensiivravifaasis iga päev, järelravifaasis iga päev või kolm korda nädalas. Multiravimresistentse tuberkuloosi korral tuleb ravimeid võtta iga päev kogu ravi jooksul.

Ravimite manustamisega vähem kui kolm korda nädalas kaasneb suur ebakorrapärasuse oht. Eestis seda manustamise skeemi ei soovitata kasutada.

Tabel 7. Tuberkuloosihaigete põhiraviskeemid

Ravijuht	Intensiivravifaas		Järelravifaas	
	Ravimid	Ravi kestvus	Ravimid	Ravi kestvus
Uus juht 2HRZE S* 4HR (H ₃ R ₃)	Isoniasiid Rifampitsiin Pürasinamiid Etambutool Streptomütsiin*	2 kuud	Isoniasiid Rifampitsiin	4 kuud (iga päev või 3 x nädalas)
Korduvravijuht 2HRZES + 1HRZE 5HRE (H ₃ R ₃ E ₃)	Isoniasiid Rifampitsiin Pürasinamiid Etambutool Streptomütsiin	2+1 kuu	Isoniasiid Rifampitsiin Etambutool	5 kuud (iga päev või 3 x nädalas)

NB! Kui 2. ravikuu lõpus bakterieritus püsib, intensiivset ravifaasi pikendada ühe kuu võrra ja korrata ravim tundlikkus.

*Uue juhu põhiraviskeemis kasuta alati etambutooli, *streptomütsiini võib lisada juhul kui lihtpreparaadis leitakse tuberkuloositekitajaid.*

2.3. Multiresistentse tuberkuloosi ravi

Näide resistentsuse tekkimisest on monoteeraapia kasutamine (Rieder, 2002)

Resistentsus tuberkuloosivastastele ravimitele võib kujuneda järgmiselt:

- Monoteeraapia korral – toimub spontaanselt tekkivate mutantide selektsioon
- Monoteeraapia spetsiifilise populatsiooni steriliseerumise ajal – mitte kõik ravimid pole võrdväärselt efektiivsed kõikide tuberkuloositekitajate sub-populatsioonide puhul. Näiteks ükski neist ei toimi persisterivatesse haigustekitajatesse. Mõni sub-populatsioon võib olla fokuseeritud kindlale ravimile. Selle ravimi mittelisamisel on tegemist monoteeraapiaga, kus eelistatult selekteeruvad näiteks pürasinamiidile tundlikud mutandid. Sellistel juhtudel on resistentsel mutantidel suurem võimalus ellu jääda.
- Võib olla tingitud bakteriotsiidse toime erinevustest – näiteks on isoniasiidile omane kõrge varajane bakteriotsiidne toime. Juhul kui ravi peatatakse kahe päeva möödudes, võib isoniasiidile resistentsete mutantide hulk suurenedada.
- Alaläviste annuste korral – selekteeritakse välja resistentsed mutandid
- Võib olla tingitud erinevustest antibakteriaalse ravi järgses faasis – aeg, mis on vajalik erinevatel bakteritel uuesti paljunemiseks peale ravimi mõju lõpu, on erinev, mistõttu võivad selekteeruda resistentsed mutandid.

Haiged võivad haigestuda ravimresistentsesse tuberkuloosivormi ka nakatumise teel juba algselt resistentse tüvega. Eriti suur on oht selleks populatsioonis, kus on multi-resistentse tuberkuloosi esinemissagedus kõrge, näiteks Eestis. (Krüüner et al, 2001)

Tuberkuloositekitaja leidmiseks ning ravim tundlikkuse määramiseks ravi alguses võetakse Eesti kõikidelt tuberkuloosihaigetelt rutiinselt bioloogilise materjali analüüs. Ravim tundlikkuse vastus saabub Bactec süsteemi kasutamisel umbes 1 kuu möödudes.

Juhul kui on tegemist resistentusega vähemalt kahele peamisele tuberkuloosiravimile (rifampitsiinile ja isoniasiidile), alustatakse ravikonsiiliumi otsuse alusel ravi nn “teise rea preparaatidega”, milleks on aminoglükosiidid, protioonamiid, ofloksatsiin, pürasiinamiid, tsikloseriin, para-aminosalitsüülhappe naatriumsool.

MTO soovitusel võib kasutada multiresistentsete haigusjuhtude raviks empiirilist, individualiseeritud või standardiseeritud tuberkuloosiravi skeeme. Praeguseks hetkeks pole maailmas pissavalt andmeid võrdlemaks nende raviskeemide efektiivsust.

Eestis on kasutusel peamiselt individualiseeritud tuberkuloosiravi skeemid, mille koostamisel lähtutakse eelkõige ravim tundlikkuse andmetest. Standardiseeritud raviskeemid on hetkel Eestis testimise staadiumis.

Raviskeemid disainitakse järgnevaid põhimõtteid jälgides:

1. Raviskeem peab koosnema intensiivravifaasist ja järelravifaasist.
2. Intensiivravifaas peab koosnema vähemalt viiest ravimist. Ravimite valikul arvestatakse eelnevat ravimite kasutust antud patsiendi ravis, ravimresistentsust, kaasuvaid haigusi
3. Intensiivravifaas kestab vähemalt kuni kahel järjestikusel kuul võetud röga proovis ei kasva *M.tuberculosis*t, kuid mitte vähem kui 6 kuud
4. Järelravifaasis kasutatakse vähemalt 3–4 ravimit
5. Järelravifaas kestab 18 kuud peale viimase positiivse külvi tulemust.
6. Kogu ravi kestvus ei tohi olla lühem kui 24 kuud

Individualiseeritud raviskeemi puhul määratakse raviskeem individuaalselt igale patsiendile, arvestades ravim tundlikkuse andmeid. Standardiseeritud raviskeemide puhul arvestatakse samuti ravim tundlikkuse andmeid, kuid tulemused on standardiseeritavad, väheneb subjektiivsuse komponent, skeemid on lihtsamad ja ravi vähem töömahukas. Ravijälgimine nende raviskeemide puhul ei erine.

Tabel 8. Raviskeemid ravimresistentsuse esinemisel

Ravimid mille suhtes esineb resistentsus	Intensiivravifaas		Järeldravifaas	
	Ravimid	Ravi kestvus	Ravimid	Ravi kestvus
Rifampitsiin*	Isoniasiid Pürasinaamid Etambutool Streptomütsiin	6 kuud	Isoniasiid Etambutool Pürasinaamid Streptomütsiin- üle päeva	3 kuud
Isoniasiid	Rifampitsiin Pürasinaamid Etambutool Streptomütsiin	6 kuud	Rifampitsiin Etambutool Pürasinaamid	3 kuud
Etambutool	Isoniasiid Rifampitsiin Pürasinaamid Streptomütsiin	2 kuud	Rifampitsiin Isoniasiid	4 kuud
Streptomütsiin	Raviskeem vastavalt kas nagu uus- või korduvravijuht. Streptomütsiin ära jätta			
Isoniasiid Streptomütsiin <i>Peale tundlikkuse vastuse saamist</i>	Rifampitsiin Pürasinaamid Etambutool Ofloksatsiin (Kanamütsiin)	6 kuud	Rifampitsiin Etambutool Ofloksatsiin	6 kuud
Isoniasiid Etambutool (Streptomütsiin) <i>Algraviperioodi ei arvesta</i>	Streptomütsiin (Ca/Ka) Rifampitsiin Pürasinaamid Ofloksatsiin	6 kuud	Rifampitsiin Pürasinaamid Ofloksatsiin	6 kuud
Rifampitsiin Streptomütsiin	Sama raviskeem kui rifampitsiini monoresistentsuse korral, streptomütsiini asemel kasuta kanamütsiini, capreomütsiini või amikatsiini.			
Rifampitsiin Etambutool (Streptomütsiin) <i>Algraviperioodi ei arvesta</i>	Isoniasiid Pürasinaamid Kanamütsiin Ofloksatsiin Protioonamid Aminoglükosiid	6 kuud	Isoniasiid Pürasinaamid Ofloksatsiin Protioonamid	12 kuud

*Alternatiivne raviskeem 6HEZSO_f/12HEZO_f

Table 9. Tuberkuloosivastaste ravimite doosid¹

Ravim	Ravimvorm	< 33 kg	33–50 kg	51–60 kg	< 60 kg
Isoniasiid	100, 300 mg	4–6 mg/kg/päevas või maksimum annus: 15 mg/kg 2x/nädalas	200–300 mg päevas või maksimum annus: 600–900 mg 2x/nädalas	300 mg päevas või maksimumannus: 900 mg 2x/nädalas	300 mg päevas või maksimumannus: 900 mg 2x/nädalas
Rifampitsiin	150, 300 mg	10–20 mg/kg/päevas	450–600 mg	600 mg	600 mg
Etamburool	100, 400 mg	25 mg/kg /päevas	800–1200 mg	1200–1600 mg	1600–200 mg
Pürasiinamiid	500 mg	30–40 mg/kg/päevas	1000–1750 mg	1750–2000 mg	2000–2500 mg
Streptomütsiin	vial, 1 gr	15–20 mg/kg/päevas	500–750 mg	1000 mg	1000 mg
Kanamütsiin	vial, 1 gr	15–20 mg/kg/päevas	500–750 mg	1000 mg	1000 mg
Amikatsiin	vial, 1 gr	15–20 mg/kg/päevas	500–750 mg	1000 mg	1000 mg
Kapreomptsiin	vial, 1 gr	15–20 mg/kg/päevas	500–750 mg	1000 mg	1000 mg
Tsiprofloksatsiin	250, 500, 750 mg	20–30 mg/kg/päevas	1500 mg	1500 mg	1500 mg
Ofloksatsiin	200, 300, 400 mg	Tavaline täiskasvanu annus MDR TB korral on 800 mg	800 mg	800 mg	800 mg
Etioonamiid	250 mg	15–20 mg/kg/päevas	500 mg	750 mg	1000 mg
Protioonamiid	250 mg	15–20 mg/kg/päevas	500 mg	750 mg	1000 mg
Tsitkloseriin	250 mg	15 mg/kg/päevas	500 mg	750 mg	1000 mg
Para-aminosalitsüülhappe naatriumsool (PAS)	4 gr pakki, Jacobus PASER®	150 mg/kg/päevas	8 gr	8 grammi	8 grammi
Amoksisilliin/klavulaanhape	500/150 mg või 875/125 mg	45 mg/kg/päevas sõltuvalt amoksisilliini sisaldusest	2 gr või 1.65 gr	2 gr või 1.65 gr	2 gr või 1.65 gr
Klaritromütsiin	500 mg	15 mg/kg/päevas	1000 mg	1000 mg	1000 mg
Rifabutiin	150 mg	5 mg/kg/päevas	200–300 mg	300 mg	300 mg

NB! Annused on antud päevaannustena. Järgmiseid ravimeid antakse kaks korda päevas: tsiprofloksatsiin, ofloksatsiin, etioonamiid, protioonamiid, tsükloseriin, PAS, amoksisilliin/klavulaanhape, klaritromütsiin.

¹ The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis, Partners in Health, 2003, USA

3. Kopsutuberkuloosi kirurgiline ravi

Tuberkuloosi valikravimeetodiks on antibakteriaalne ravi. Kirurgiline ravi ei ole iseseisev ravimeetod, vaid kompleksravi üks etapp.

Küsimuse operatsiooni vajalikkusest püstitab raviarst, kirurgi ja anestezioloogi otsustada jäävad operatsioonitehnilised ja operatsiooniriskiga seonduvad küsimused. Otsus kirurgilise ravi rakendamise kohta peab olema konsensuslik, kuna operatiivse ravi näidustus on igal patsiendil individuaalne.

Kirurgilise ravi näidustus ja planeeritav operatsiooni maht otsustatakse konsiiliumi korras, kuhu kuulub lisaks pulmonoloogile ka torakaalkirurg. Otsus kirurgilise ravi kohta tehakse iga patsiendi haigusjuhtu analüüsidest individuaalselt.

Kirurgilist ravi tohib tuberkuloosi puhul rakendada vaid omades samaaegset korrektset antibakteriaalse ravi plaani, välja arvatud juhtudel, kui on tegemist eluliste näidustustega operatsiooniks. Preoperatiivne haige uurimine sisaldab bronhoskoopiat, kompuutertomograafiat ja kopsufunktsiooni uuringut.

Kirurgiline ravi kui lisavõimalus patsiendi ravis tuleb arvesse kui:

- adekvaatne antibakteriaalne ravi ei võimaldanud patsienti terveks ravida ja haigusprotsess on lokaalse iseloomuga
- kopsu funktsionaalsed näitajad võimaldavad läbi viia planeeritud mahus kopsuresektiooni (lobektomiat või pulmonektoomiat).
- planeeritaval bronhi resektioonijoonel ei ole aktiivset bronhituberkuloosi
- operatsiooni risk ei ületa haigusest tulenevat riski
- preoperatiivse raviga on massiline bakterieritus lakanud või tunduvalt vähenenud

Peamised näidustused kopsutuberkuloosi kirurgiliseks raviks

- *Elulised näidustused*
 - kopsuverejooks
 - bronhopleuraalne fistel
- *Püsivad näidustused*
 - progresseeruv kaseosne pneumoonia
 - tuberkuloom > 2 cm
 - “ümarvari” kopsus
 - krooniline tuberkuloosne empüem
 - bronhopleuraalne fistel
 - fibrooskaverniline kopsutuberkuloos sagedaste vereköha episoodidega
- *Suhtelised näidustused*
 - erineva suuruse ja iseloomuga tuberkuloosi jääknähud
 - kaasuvad haigused, mis halvendavad tuberkuloosi konservatiivse ravi tulemuslikkust ja suurendavad seega retsidiivide tõenäosust
 - multiresistentse kopsutuberkuloosi piirdunud vormid, mis ei allu medikamentoosle ravile

Tuberkuloom

Tuberkuloomi korral on kirurgilise ravi eesmärgiks tuberkuloosi jääkkolde eemaldamine haiguse reaktivatsiooni vältimiseks. Tuberkuloomi operatiivse ravi vajalikkust tuleb kaaluda eriti juhul, kui on tegemist multiresistentse haigusjuhuga.

Juhtudel kui tuberkuloomi diagnoos on bakterioloogiliselt kinnitamata, on operatsiooni eesmärk eelkõige diferentsiaal-diagnostiline. Neil juhtudel saame rääkida “ümarvarjust” kopsus.

“Ümarvarju” korral kopsus on eelkõige vajalik välistada maliigse protsessi olemasolu. Haiguskolde iseloomu ja lokalisatsiooni täpsustamiseks on näidustatud CT uuring rindkerest. Arvestades CT leidu, “ümarkolde” suurust ja muutust dünaamikas, maliigse haiguse riskitegurite olemasolu konkreetsel patsiendil otsustatakse kas jälgimise või kirurgilise ravi kasuks. Kirurgiline ravi viiakse läbi võimalusel videotorakoskoopiliselt koos haiguskolde morfoloogilise kiiruuringuga. Jälgimise korral korratakse röntgenülesvõtteid rindkerest esimese aasta vältel iga 3 kuu ja teise aasta vältel iga 6 kuu tagant. Haiguskolde suurenemisel on näidustatud kirurgiline ravi.

Multiresistentse tuberkuloosi kirurgiline ravi

Multiresistentse tuberkuloosi operatiivne ravi on otstarbekas vaid juhul, kui on võimalik rakendada pre- ja postoperatiivselt efektiivset antibakteriaalset ravi.

Kirurgiline ravi on rakendatav piirdunud haigusprotsesside korral. Reeglina peaks haigustekitaja ravimtundlikkus olema säilinud vähemalt 2–3 preparaadile, millest üks on parenteraalselt kasutatav. Kui peale 6- kuni 8-kuulist (minimaalselt 3 kuu, PIH, 2003) adekvaatset antibakteriaalset ravi püsib bakterite eritus, tuleks kaaluda kõige enam kahjustatud kopsuosa eemaldamist bakterite hulga vähendamise eesmärgil.

Olenevalt ravimtundlikkuse andmetest ja kopsuprotsessi ulatusest on postoperatiivne järelravi 18 kuni 24 kuud. Raviskeemis peab kasutama 4–5 preparaati. Juhul kui patsient on abatsilleerunud eelneva antibakteriaalse ravi käigus ning operatsiooni näidustuseks on suured jääknähud, mille tõttu püsib ka retsidiivi oht, võib järelravi faasi lühendada 12 kuuni.

4. Sümptomaatiline ravi

Sümptomaatilist ravi kasutatakse nii tuberkuloosivastaste preparaatide kõrvaltoimete leevendamiseks (vt Tabel 15 ja lisa 1) kui ka isikutel, kelle puhul ei osutu tuberkuloosivastase antibakteriaalse ravi kasutamine võimalikuks. Sümptomaatilise ravi otsus väljendunud ravimresistentsuse esinemisel ja tõsiste kõrvaltoimete korral tehakse alati ravikonsiiliumis ja teatud kindla aja jooksul vaadatakse see üle. Esimesel võimalusel tuleb kaaluda spetsiifilise antibakteriaalse ravi taasalustamist.

5. Kopsuvälise tuberkuloosi ravi

Kopsuvälise tuberkuloosi ravis rakendatakse samasuguseid põhimõtteid kui kopsutuberkuloosi korral.

Tuberkuloosse meningiidi, miliaarse tuberkuloosi ja luu-liigesetuberkuloosi korral soovitatakse ravikuuri pikendada 9–12 kuuni.

Kortikosteroidravi tuberkuloosi puhul pole tõstnud suremust, kuid on mõnel juhul abiks sümptomite vähendamisel:

- raske hingamispuudulikkus
- kesknärvisüsteemi kaasahaaratus
- ktuberkuloos

Sagedamini kasutatakse prednisolooni, alustades 1 mg/kg ning langetades annust järk-järgult 5–10 mg päevas (PIH, 2003)

Tabel 10. Täiendava glükokortikoidravi näidustused kopsuvälise tuberkuloosi korral

NÄIDUSTUSED	ISELOOMUSTUS / SOOVITATAVAD ANNUSED
Tuberkuloosne meningiit	- Teadvusehäired - Neuroloogiline leid - Spinaalne blokaad - 60 mg ööpäevas nädalatel 1–4, seejärel vähendada annust mitme nädala jooksul
Tuberkuloosne perikardiit	- 60 mg ööpäevas nädalatel 1–4 - 30 mg ööpäevas nädalatel (2) või 5–8, seejärel vähendada annust mitme nädala jooksul
Tuberkuloosne pleura efusioon	- Kui esinevad rasked sümptomid, manustada 40 mg ööpäevas 1–2 nädalat
Hüpoadrenalism	- Asendusannused
Tuberkuloosne larüngiit	- Põhjustab eluohtlikku hingamisteede obstruktsiooni
Ülitundlikkus tuberkuloosiravimite suhtes	- Rasked ülitundlikkusreaktsioonid tuberkuloosvastaste ravimite suhtes
Urotrakti tuberkuloos	- Vältimaks kusejuha armistumist
Lümfisõlmed	- Massiivne lümfisõlmede suurenemine, mis avaldab survet ümbritsevatele kudedele

6. Lapseea tuberkuloos

Lapsed saavad tuberkuloosinakkuse tavaliselt täiskasvanult. Enamasti on selleks täiskasvanu, kellega laps koos elab.

Lapsea tuberkuloosi kliiniline avaldusvorm on erakordselt mitmekesine, sõltudes eest, tabatud organsüsteemist, haiguse staadiumist, immuunsüsteemi seisundist ja mükobakterite hulgast ning paljunemiskiirusest. Sagedamini esineb kopsutuberkuloosi. Infektsioon levib sagedamini lümfohematogeenselt, mistõttu on suurem risk haigestuda kopsuvälisesse tuberkuloosi, sealhulgas tuberkuloosesse meningiiti ja dissemineerunud tuberkuloosi.

Esmane tuberkuloos lastel reeglina kliiniliselt ei avaldu: puuduvad sümptomid; röntgenogrammil ei täheldata tuberkuloosile viitavaid muutusi, kuid tuberkuliinikats on positiivne. 3 kuni 12 nädala möödudes tekib hilist tüüpi immuunreaktsioon *M.tuberculosis*'ele (William, Stuart, 2004 lk 611). Selle perioodi jooksul pole praktiliselt võimalik tuvastada infitseeritust.

Lastel, kes on haigestunud tuberkuloosi, võivad sümptomid puududa, või esineda tabatud organsüsteemile iseloomulikud tunnused. Kopsutuberkuloos esineb erinevate vormidena, kaasa arvatud pleuriidina ning endobronhiaalse haaratuse kaasuva lümfadenopaatiaga.

Lapseea tuberkuloosi ravi ei erine ravist täiskasvanute puhul. Eestis soovitatakse järgmises raviskeeme:

Tabel 11. Lastel kasutatavad tuberkuloosi põhiraviskeemid ²

	Kehakaal (kg)		
	5–10	11–20	21–30
Intensiivravifaas – iga päev			
H 100 mg	1/2	1	2
R 150 mg	1/2	1	2
Z 400 mg	1/2	1	2
E 400 mg	–	–	1
S 1 g (TB meningiit)	0,25	0,33	0,5
Järelravifaas – iga päev			
H 100 mg	1/2	1	2
R 150 mg	1/2	1	2
Järelravifaas – kolm korda nädalas			
H 100 mg		1 1/2	3
R 150 mg	1/2	1	2

Multiresistentne tuberkuloos lastel

² *Adapteeritud väljaandest Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes. Third edition. World Health Organization, Geneva, 2003 (document WHO/CDS/TB/2003.313).*

Lapsed haigestuvad multiresistentse tuberkuloosi enamasti nakkuse ülekande tagajärjel täiskasvanult lapsele. Raviskeemi koostamisel on soovitatav juhinduda ravim tundlikkuse andmetest. Juhul kui pole võimalik saada materjali bakterioloogiliseks uuringuks, aitab orienteeruda teave multiresistentset tuberkuloosi põdeva kontaktse ravim tundlikkuse andmete kohta. Maailmas pole käesoleval ajal piisavalt andmeid multiresistentse tuberkuloosi ravi efektiivsuse ja ravimite kasutamise kohta. Silmas pidades MDR-TB eluohtlikkust, pole absoluutseid vastunäidustusi ühegi MDR-TB ravimi kasutamisel lastel. Ravimite annused peavad olema kohandatud kehakaalu kohta ning igakuine kehakaalu jälgimine on eriti oluline.

Tabel 12. Tuberkuloosivastaste ravimite annused lastel

Ravim	Ravimvorm	Päevane annus mg/kg/päevas	Korda päevas	Maksimaalne annus päevas
Isoniasiid	100, 300 mg	4–6 mg/kg/p	1 x	300 mg
Rifampitsiin	150, 300 mg	10–20 mg/kg/p	1 x	600 mg
Etambutool	100, 400 mg	25 mg/kg /p	1 x	1200–1600 mg
Pürasiinamiid	500 mg	30–40 mg/kg/p	1 x	1750–2000 mg
Streptomütsiin	vial, 1 g	15–20 mg/kg/p	1 x	1000 mg
Kanamütsiin	vial, 1 g	15–30 mg/kg/p	1 x	1000 mg
Amikatsiin	vial, 1 g	15–30 mg/kg/p	1 x	1000 mg
Kapreomptsiin	vial, 1 g	15–30 mg/kg/p	1 x	1000 mg
Tsiprofloksatsiin	250, 500, 750 mg	20–40 mg/kg/p	2 x	1500 mg
Etioonamiid	250 mg	15–20 mg/kg/p	2 x	1000 mg
Protioonamiid	250 mg	15–20 mg/kg/p	2 x	1000 mg
Tsükloseriin	250 mg	15 mg/kg/p	1 x või 2 x	1000 mg
Para-aminosali-tsüülhappe naatriumsool (PAS)	4 g pakk, Jacobus PASER®	150 mg/kg/p	1 x või 2 x	12 g
Amoksitsilliin /klavulaanhape	500/150 mg	25–45 mg/kg/p	2 x	2 g
Klofasimiin	50 mg	3–5 mg/kg/p	2 x	2 g

NB! Järgnevate ravimete annuste kohta laste tuberkuloosi ravis pole piisavalt andmeid: ofloksatsiin, levofloksatsiin, moksifloksatsiin, gatifloksatsiin.

7. HIV infitseeritud tuberkuloosihaigete ravi

HIV- infitseeritute suure eelsoodumuse tõttu haigestuda tuberkuloosi on soovitatav teostada HIV- uuring kõigile TB põdevatele haigetele. HIV- infitseeritute kompleksel jälgimisel lülitada skriiningkompleksi ka tuberkuloosiuuringud (rõga, röntgenogramm rindkerest kahes projektsioonis, tähelepanu kopsuvälise tuberkuloosi esinemise võimalusele).

HIV ja tuberkuloosi koosinemisel tuleb silmas pidada mõningaid ravimite koostoimete aspekte. HAART ravi puhul esineb ebasoovitatav koostoime rifampitsiini ja rifabutiiniga, mistõttu ei pruugi osutada võimalikuks viimaste manustamine. Kuna rifampitsiini loetakse siiski kõige efektiivsemaks tuberkuloosivastaseks ravimiks, siis soovitatakse võimalusel oodata HAART ravi alustamisega, juhul kui seda pole veel alustatud, kuni tuberkuloosiravi rifampitsiini sisaldav intensiivravifaas on läbitud. Kui võimalik siis viia tuberkuloosiravi lõpule enne HAART ravi alustamist. Juhul kui seda pole võimalik edasi lükata, siis jätkata tuberkuloosi järe ravifaasi raviskeemiga, mis ei sisalda rifampitsiini.

HIV- infitseeritud isikute puhul on lisandunud tuberkuloosi ravi sama efektiivsusega kui HIV-negatiivsete patsientide puhul. Siiski retsidiveerub tuberkuloos HIV- infitseeritudel sagedamini.

HIV- infitseeritud tuberkuloosi põdevatel patsientidel esineb enam ravi kõrvaltoimeid kui HIV infektsioonita haigetel (PIH, 2003, lk 91).

8. Rasedus ja tuberkuloos

Enamus tuberkuloosivastaseid põhipreparaate ei ole oluliselt ohtlikud lootele, välja arvatud aminoglükosiidid, mis on lootele ototoksilised. Seetõttu tuleb vältida aminoglükosiide raviskeemis. Imetamise ajal peab ema jätkama tuberkuloosivastaste preparaatide võtmist, mis on ka parimaks kemoprofülaktikaks lapsele. Ettevaatlik peab olema etambutooli ja ofloksatsiini kasutamisel. Vaata tabel 13.

9. Režiim, dieet, sotsiaalne rehabilitatsioon

Samal ajal antibakteriaalse ravi rakendamisega tuleb patsiendile selgitada ravirežiimi vajalikkust, infektsioonikontrolli meetmeid. Kuni patsient on baktereritaja, peab ta vältima teadlikku infektsioonileviku soodustamist. Sellealast koolitust jagab meditsiinipersonal. Haige peab olema motiveeritud oma võimalikult kiirest paranemisest.

Oluline osa on haige ja haige lähedaste koolitusel, mida peab viima läbi nii arst kui ka vastava koolituse saanud meditsiiniõde.

10. Tuberkuloosiravimite kõrvaltoimed ja nende käsitletus

Tuberkuloosiravimitel esineb hulgaliselt kõrvaltoimeid. Sealjuures põhirea preparaatidel vähem kui reservrea preparaatidel. Reservrea preparaatide kõrvaltoimete käsitlemiseks vaata ka tabel 14.

Üks tuberkuloosiravimite sagedamini esinevaid kõrvaltoimeid on hepatotoksilisus, mistõttu tuleb enne ravi alustamist kontrollida maksafunktsiooni. Hepatotoksilised on peamiselt rifampitsiin, isoniaiid ja pürasiinamiid. Kui patsiendi maksaensüümide (ASAT, ALAT) aktiivsus ületab normväärtuse rohkem kui 5 korda, on soovitatav ravi korrigeerida. Enamikel juhtudel normaliseerub ensüümide aktiivsus paari nädala jooksul. Ravi tuleb katkestada juhul, kui tekib palavik, halb enesetunne, oksendamine või ikterus. Rifampitsiin, isoniaiid ja pürasiinamiid tuleb ära jätta, kui maksaensüümide aktiivsus on üle 5 korra kõrgem normiväärtusest või tõuseb bilirubiini tase.

Kui tuberkuloosihaige seisund ei ole halb ja kui ta ei ole nakkusohtlik, võib enne ravi uuesti alustamist oodata, kuni maksafunktsioon on normaliseerunud. Kui patsiendi seisund on raske või röga äigepreparaadi leid on positiivne, tuleb kasutada streptomütsiini ja etambutooli, välja arvatud juhul, kui selleks puudub vastunäidustus või kui ei esine ravimresistentsust või kahtlust sellele. Maksafunktsiooni normaliseerimisel võib ravi jätkata, kontrollides patsiendi kliinilist seisundit ja maksafunktsiooni. Ravimid tuleb uuesti kasutusele võtta järgmises järjekorras: isoniaiid, rifampitsiin, pürasiinamiid.

Regulaarne maksafunktsiooni kontroll ei ole nõutav ravim tundliku tuberkuloosiga patsientide puhul, kellel puudub eelnev maksahaigus või kellel on ravieelselt normaalne maksafunktsioon.

Tabel 13. Tuberkuloosivastaste preparaaside ohutus raseduse ajal³

Ravim	Ohutusklass	Kommentaar
Põhi rea preparaadid		
Isoniasiid (H)	C	Kogemustele toetudes on rasedatele kasutamine ohutu. Soovitatakse kasutada püridoksiini (vitamin B6) raseduse ajal
Refampitsiin (R)	C	Kogemustele toetudes on rasedatele kasutamine ohutu.
Etambutool (E)	B	Kogemustele toetudes on rasedatele kasutamine ohutu.
Pürasiinamiid (Z)	C	Vajaduse korral kasutada ettevaatusega, viidetele tuginedes ohutu.
Steptomütsiin (S)	D	Kui võimalik, vältida kasutamist. Tõestatud kahjulikkus loote kuulmisaparaadile. Hoolikalt kaaluda riski- ja kasutegurid. Võimalusel hoiduda.
Teise rea preparaadid		
Kanamütsiin (Km) Amikatsiin (Am)	D	Kui võimalik, vältida kasutamist. Tõestatud kahjulikkus loote kuulmisaparaadile. Hoolikalt kaaluda riski- ja kasutegurid. Võimalusel hoiduda.
Kapreomütsiin (Ca)	C	Kui võimalik, vältida kasutamist. Täiskasvanutel esineb vähem ototoksilisust kapreomütsiiniga kui aminoglükosiididega. Üldiselt rasedatel välditakse süstitavaid ravimeid. Kuid eluohtlike seisundite korral võib kaaluda kapreomütsiini kasutamist.
Fluorokinoloonid: (FQ)	C	Kui vajalik, kasutada ettevaatusega. Lühikese kasutusaja vältel (2–4 nädalat) pole avastatud inimlootele kahjulikku toimet. Pikaajase kasutamise kogemus rasedatel patsientidel on piiratud. Arvestades antibakteriaalset aktiivsust, võib kasu olla riski vääriline.
Etioonamiid: (Et)	C	Kui võimalik, vältida kasutamist. Loomuringutel on leitud lootele kahjulikku toimet; oluliselt suureneb iiveldus raseduse ajal.
Tsükloseriin (Cy)	C	Ei ole piisavalt kogemusi rasedate patsientide puhul; loomuringutel ei ole leitud lootetoksilisust.
Paraamiino salitsüülhape (PAS)	C	Kasutada ettevaatusega kui vajalik. Arvamuse kohaselt pole lootele kahjulik.
Klofasimiin: (Cfz)	C	Kasutada ettevaatusega, kui vajalik; ravim arvatakse olevat kahjutu raseduse ajal, väikeste annuste kasutamisel leepira ravis; kogemus on piiratud.
Klaritromütsiin: (CLR)	C	Vältida kasutamist, kui võimalik. Võib olla lootele kahjulik.
Rifabutiin: (Rfb)	B	Kogemustele toetudes on rasedatel kasutamine ohutu.
Amoksitsilliin/ Klavulaanhape (AMX/CLV)	B	Kogemustele toetudes on rasedatel kasutamine ohutu.

³ *Adapteeritud väljaandest The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis, Partners in Health, 2003, USA*

Tabel 14. Tuberkuloosivastaste põhiravimite kirjeldus ja kõrvaltoimed⁴

Ravim	Kirjeldus	Kõrvaltoimed
Isoniasiid (H)	<ul style="list-style-type: none"> Bakteritsiidne ravim, mis toimib tuberkuloosibakterite KÕIGI populatsioonide vastu. Kõrgelt bakteritsiidne paljunemisfaasis tuberkuloosibakterite vastu Pärsib mükoolhappe sünteesi Läbib hästi hematoentsefaalbarjääri Metaboliseeritakse maksas 	<ul style="list-style-type: none"> Sageli:hepatiit, neurotoksilisus, perifeerne neuropaatia (paresteesia, tuimus, lihaskvalu). Neurotoksilist toimet aitab vältida püridoksiini (vitamiin B6) manustamine annuses 10–50 mg ööpäevas. Harvem: palavik, nahalööbed, mao-sooletrakti häired, günekomastia Harva: agranulotsütoos, aneemia, entsefalopaatia, eosinofiilia, ülitundlikkus, mäluhäired, n. opticus' e neuriit, psühhooos, krambid, trombotsütopeenia, vaskuliit
Rifampitsiin (R)	<ul style="list-style-type: none"> Bakteritsiidne ravim, mis toimib tuberkuloosibakterite KÕIGI populatsioonide vastu. Poolfünteeliline makrotsükline antibiootikum, mis pärsib nukleiinhapete sünteesi bakterites Läbib halvasti hematoentsefaalbarjääri Metaboliseeritakse maksas 	<ul style="list-style-type: none"> Sageli: kehavedelikud värvuvad oranžiks Harvem: mao-sooletrakti häired, hepatiit. Harva: hemolüütiline aneemia, väsimus, palavik, peavalu, sügelus, nahalööve, urtikaaria. <p>Šokk, neerupuudulikkus – rifampitsiin tuleb kohe ära jätta ja seda ei tohi enam kunagi kasutada. Kohene hospitaliseerimine.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ravimite koostoimed: rifampitsiin seondub maksas ravimeid metaboliseeriva ensüümistiteem 450'ga, tulemuseks võib olla maksas metaboliseeritavate ravimite annuse suurendamise vajadus. Nendeks on glükokortikoidid, suukaudsed antikoagulandid, hormonaalsed rasedustestivastased preparaadid, suukaudsed hüpopüükeemilised ravimid, fenitoin, tsimetidiin, tsüklosporiin.

⁴ *Adapteeritud väljaandest: The PIH guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis, Partners in Health, USA, 2003*

Ravim	Kirjeldus	Kõrvaltoimed
Pürasiinamiid (Z)	<ul style="list-style-type: none"> Bakteritsiidne toime tuberkuloosibakterite teatud populatsioonide vastu Eriti efektiivne happelises rakusiseses keskkonnas ja ägeda põletiku kolletes (lagukolletes) Nikotiinamiidi sünteetiline analoog, millel on nõrk bakteritsiidne, kuid tugev steriliseeriv toime <i>M. tuberculosis</i> e vastu Toimemehanism teadmata Metaboliseeritakse maksas, eritatakse uriiniga 	<ul style="list-style-type: none"> Sageli: hepatiit, artropaatia, hüperurikeemia, Harvem: mao-sooletrakti häired, destabiliseerib diabeedi ravi, nahalööve. Harva: düsuuria, palavik, ülitundlikkusreaktsioonid, iiveldus Ravimite koostoimed: pole teada.
Etambutool (E)	<ul style="list-style-type: none"> Sünteetiline bakteriostaatiline ravim, mis on efektiivne <i>M. tuberculosis</i> e ja teiste mükobakterite vastu Pärsib lipiidide ja rakuseina metabolismi Eritatakse neerude kaudu Ei läbi hematoentsefaal barjääri Kasutatakse kombinatsioonis teiste, tugevama toimega ravimitega, et hoida ära resistentsete tüvede teke 	<ul style="list-style-type: none"> Harvem: artralgia, seedetrakti häired, peavalu, iiveldus, Harva: desorientatsioon, pearinglus, palavik, hallustinatatsioonid, perifeerne neuroopaatia, pleuriit, sügelus. Silmakahjustus –nägemisteravuse langus, ähmane nägemine ja värvipimedus punase ja roheline värvi suhtes. Ravi tuleb koheselt katkestada. Varajased muutused on pöörduvad. Kui ravi koheselt ei lõpetata, võib patsient jääda pimedaks. <p>Nägemisteravust tuleb kontrollida enne ravimi esmakordset kasutamist. Patsient peab olema teadlik, et nägemishäirete tekkimisel tuleb etambutool kohe ära jätta. Enne ravi tuleb kontrollida ka neerufunktsiooni.</p>

Ravim	Kirjeldus	Kõrvaltoimed
Aminoglükosiidid: Streptomütsiin (S) Kanamütsiin (Km); Amikatsiin (Am);	<ul style="list-style-type: none"> Bakteritsiidsed, toimivad Efektiivne kiiresti paljunevate rakuvälis- te tuberkuloosibakterite vastu. Vähem efektiivsed happelises keskkonnas ja rakusiseselt. Pärsib proteiinide sünteesi Erituvad neerude kaudu S kõige vähem nefrotoksiline 	<ul style="list-style-type: none"> Sageli: valu süste kohas Harvem: vestibulaarkahjustus (kohin kõrvus, pearinglus, ataksia), mis on sageli pöörduv ravimi ärajätmisel. Lõpetada aminoglükosiidravi, kasutada etambutooli. Näo paresteesia, ülitundlikkus, perifeerne neuropaatia. Nefrotoksilisus. Harva: anafülaktsia, hemolüütiline aneemia, neuromuskulaarne blokaad, pantsütopeenia. Koostoime mõne teise ravimiga suurendab nefro- ja ototoksilise riski. Aminoglükosiididega üheaegselt ei tohi manustada järgmisi ravimeid: teised aminoglükosiidid, amfoteritsiin B, tsefalosporiinid, etakrüünhape, tsüklosporiin, furoseimid ja vankomütsiin. <p>Enne ravi tuleb kontrollida neerufunktsiooni.</p>
Kapreomütsiin (Ca)	<ul style="list-style-type: none"> Bakteriotsiidne Streptomyces capreollus'est isoleeritud polüpeptiid Eritatakse neerude kaudu 	<ul style="list-style-type: none"> Sageli: valu süste kohas Harvem: ototoksilisus ja nefrotoksilisus Harva: elektrolüütide tasakaaluhäired, eosinofiilia, ülitund- likkus, neuromuskulaarne blokaad
Fluorokinoloonid: Ofloksatsiin (Of) Tsiprofloksatsiin (Ts)	<ul style="list-style-type: none"> Nõrgalt bakteriotsiidne Eritub neerude kaudu 	<ul style="list-style-type: none"> Harvem: diarrhõa, pearinglus, seedetrakti häired, unetus, valgustundlikkus, sügelus, vaginiit Harva: liigesvalud, interstitsiaalne nefriit, palpitatsioon, psühhoos, krambid, Ravimite koostoimed: pikendab teofüllini toimeaega, CaSO₄, FeSO₄ ja antatsiidid Al, Mg'ga võivad vähendada fluorokinoloonide imendumist

Ravim	Kirjeldus	Kõrvaltoimed
Thiamiidid: Protioonamiid (Pt) Etioonamiid (Et)	<ul style="list-style-type: none"> • Võivad olla nii bakterioostaatilised kui ka bakteriootsiidse sõltuvalt saavutatud kontsentratsioonist ja ravim tundlikkusest • Isonikotiinhappe derivaat • Metaboliseeritakse maksas • Eritatakse neerude kaudu 	<ul style="list-style-type: none"> • Sageli: kaebused seedetrakti poolt (isutus, kõhuvalu, iiveldus, maitsemuutus), metalli maitse, hüpotüreoidism (eriti kui manustatakse koos PAS) • Harvem: n.opticus'e neuriiit, psüühos, krambid, maksakahjustus, impotentsus, nefropaatia, fotosensitiivsus.
Tsükloseriin (Cy)	<ul style="list-style-type: none"> • Bakterioostaatiline • Alaniini analoog • Seondub rakuseina proteoglykaani sünteesiga • Eritatakse neerude kaudu 	<ul style="list-style-type: none"> • Sageli: neuroloogilised häired, psüühos, peavalu, närvilisus, treemor • Harvem: hüpersensitiivsus, perifeerne neuropaatia, krambid • Ravimite koostoimed: koostoime fenütoiiniga
Para-amüünalitsüül-happe naatriumsool (PAS)	<ul style="list-style-type: none"> • Bakterioostaatiline • Eritatakse neerude kaudu 	<ul style="list-style-type: none"> • Sageli: seedetrakti häired (isutus, kõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus), ülitundlikkus (eriti kui võetakse etioonamiidiga), • Harvem: maksakahjustus, elektrolüütide tasakaalu häired (hüpokaleemia) Harva: luupusetaolised reaktsioonid • Ravimite koostoimed: vähenenud H atsetüleerimine, vähenenud R absorptsioon, granuleerimata ravimvormi puhul, vähenenud B12.imendumine.
Rifabutiin (Rfb)	<ul style="list-style-type: none"> • Bakteriootsiidne • Rifamütsiinspiropiperiidiülderivaat 	<ul style="list-style-type: none"> • Sarnased, kuid vähem väljendunud kõrvaltoimed ja ravimite koostoimed kui R • Koostoimed: Rfb koostoime proteaasi inhibiitoritega (PI) vähem väljendunud; Rfb vähendab PI taset ja PI suurendab Rfb taset

Ravim	Kirjeldus	Kõrvaltoimed
Tiatsetasoon (Th)	<ul style="list-style-type: none"> Nõrk bakteritotsiidne Inhibeerib mükoalhappe sünteesi 	<ul style="list-style-type: none"> Sageli: seedetrakti häired (isutus, kõhuvalu, oksendamine), ülitundlikkus Harva: nahareaktsioonid (kaasa arvatud Stevens-Jonsoni sündroom, suurenenud risk HIV- infitseerituil), ikterus, taaspöörduv luuüdi supressioon Ravimite koostoimed: võib potenseerida aminoglükosiidide ototoksilisust
Amoktsitsilliin, klavulaanhape (AMX)	<ul style="list-style-type: none"> Bakteritsiidne <i>in vitro</i> Beta-laktaam antibiootik betalaktamaas inhibiitoriga 	<ul style="list-style-type: none"> Sageli: seedetrakti häired Harvem: ülitundlikkus Ravimite koostoimed: pole teada
Klaritromütsiin (CLR)	<ul style="list-style-type: none"> On täheldatud efekt <i>M. avium</i> kompleksi puhul <i>In vitro</i> bakteritotsiidne <i>M. tuberculosis</i> e puhul Semisüntetiline erütromütsiini derivaat 	<ul style="list-style-type: none"> Hästi talutav Harvem: seedetrakti häired (kõhuvalu, diarröa, metalli maitse) Harva: ototoksiline Ravimite koostoimed: tõstab teofülliini ja karbamasepiini taset
Klofasimiin (Cfz)	<ul style="list-style-type: none"> Bakteriostaatiline Inhibeerib mükobakterite DNA guaniinjääkide transkriptsiooni 	<ul style="list-style-type: none"> Sageli: naha ja silmade värvi muutus, seedetrakti häired Harvem: fotosenistivsus, malabsorptsioon Ravimite koostoimed: pole andmeid

X. TUBERKULOOSIHAIGETE RAVI JÄLGIMINE

Tuberkuloosi ravi efektiivsuse hindamine põhineb peamiselt bakterioloogial, vähem radioloogilistel uuringutel. Kui ravikuuri jooksul on haigel lõppenud baktereritus, siis loetakse ravi efektiivseks.

Ravi kestel bakterioloogiliste analüüside kordamine aitab kaasa otsuste tegemisel ravifaaside kestuse suhtes ning on oluline ka ravitaktika valikul.

Tuberkuloosihaigete ravi jälgimisel kasutatakse:

- bakterioloogilisi analüüse (bakterioskoopia, külv, ravimtundlikkuse määramine)
- röntgenoloogilist uurimist
- vere kliinilisi ja biokeemilisi analüüse
- ravimite kõrvaltoimete jälgimist

Ravimtundliku tuberkuloosijuhu ravi efektiivsuse jälgimine

Intensiivravifaasis teostatakse:

- Röga uuring teise või kolmanda ravikuu lõpus (vähemalt 2 analüüsi bakterioskoopiaks ja külviks), vastavalt kas on tegemist esmase või retsidiivjuhuga. Kui jätkub baktereritus, korratakse analüüsi kuni abatsilleerumiseni, kuid lisaks kahele bakterioskoopiale ja külvile korratakse ka ravimtundlikkuse uuring, et selgitada välja jätkuva baktererituse põhjus. Rögaanalüüse võib korrata vajadusel sagedamini.
- Röntgenoloogiline uuring. Teostatakse kontrolluuring intensiivfaasi lõpus. Vajadusel sagedamini.

Järe ravifaas:

- Rögaanalüüse (2 bakterioskoopiat ja külvid) korratakse vähemalt 3., 5. ja 6. ravikuu lõpus (kui on tegemist retsidiivjuhuga, siis ka 8. ja/või 9. kuu lõpus). Juhul, kui jätkub baktereritus, korratakse analüüse kuni abatsilleerumiseni, lisaks korratakse ka ravimtundlikkuse uuring, et selgitada välja jätkuva baktererituse põhjus. Rögaanalüüse võib korrata vajadusel sagedamini.
- Röntgenoloogiline uuring. Teostatakse vähemalt ravikuuri lõpus. Vajadusel sagedamini.

Mitteefektiivse ravi korral (bakterieritaja 5. ravikuul ja hiljem) tuleb teha lisaks bakterioskoopiale (võetud vähemalt kahel järjestikusel päeval) ja külvile ka ravimtundlikkuse analüüs. Samuti on soovitatav korrata röntgenoloogilist uurimist. Tuleb analüüsida mitteefektiivse ravitulemuse põhjuseid.

Vereanalüüse ja muid uuringuid tehakse diagnoosimisel ja edasi vastavalt vajadusele.

Multiresistentse tuberkuloosijuhu ravi efektiivsuse jälgimine

Multiresistentse haigusjuhu puhul:

- Ravi alustamisel määratakse **kahest järjestikusest** rögaproovist isoleeritud haigustekitaja ravimtundlikkus, et välistada võimalikke vigu (5)
- Ravi alustatakse ja muudetakse ainult ravikonsiiliumi otsusel
- Ravi muudetakse ainult oluliste kõrvaltoimete korral
- Haigusjuht esitatakse ravikonsiiliumile iga 3 kuu järel ja ravi lõpus ravi efektiivsuse ja ravikõrvaltoimete hindamiseks

Intensiivravifaasis teostatakse:

- Röga uuring iga ravikuu lõpus (vähemalt 2 analüüsi bakterioskoopiaks ja külvideks) kuni kahe järjestikuse kuu negatiivse analüüsi (nii bakterioskoopia kui külvi) tulemuseni. Juhul kui jätkub baktereritus, korratakse ravimtundlikkuse analüüs iga kolme kuu järel, et selgitada välja jätkuva baktererituse põhjus. Rögaanalüüse võib korrata vajadusel sagedamini.
- Röntgenoloogiline uuring. Teostatakse kontrolluuring iga kolme kuu järel. Vajadusel sagedamini.

Järelravifaas:

- Röga analüüse (vähemalt 2 bakterioskoopiat ja külvid) korratakse vähemalt iga kolme kuu tagant. Juhul, kui tekib uuesti baktereritus, korratakse ravimtundlikkuse uuringut, et selgitada välja baktererituse põhjus. Haigusjuht esitatakse koheselt konsiiliumile edasise ravitaktika valikuks. Rögaanalüüse võib korrata vajadusel sagedamini.
- Röntgenoloogiline uuring. Teostatakse vähemalt ravikuuri lõpus. Vajadusel sagedamini.

Vereanalüüse ja muid uuringuid tehakse diagnoosimisel ja edasi vastavalt multiresistentse tuberkuloosi ravi kõrvaltoimete käsitlemise skeemile ning vajadusele.(5)

Multiresistentse tuberkuloosi ravi kõrvaltoimete jälgimine ja käsitus (Vt Tabel 15)

Korratakse üks kord kuus:

- nägemise, kuulmise kontroll
- kliinilised vereanalüüsid
- biokeemilised analüüsid:
 - maksa funktsionaalsed proovid,
 - kreatiniin, kusihape, urea, elektrolüüdid

Kui kaasuvad *diabetes mellitus*, HIV- infektsioon või neerupuudulikkus, siis tuleb kontrollida kreatiniini ja elektrolüütide taset iga nädal esimese ravikuu jooksul, hiljem vähemalt kord kuus.

Korratakse üks kord kolme kuu kohta:

- kehakaal
- kilpnäärme hormoonid (TSH, fT₄, fT₃)
- psühhiaatri konsultatsioon (oleneb ravist ja patsiendist)

XI. TUBERKULOOSI PROFÜLAKTIKA

Profülaktiline ravi on defineeritud selles väljaandes kui ravi, mis aitab hoida ära *M.tuberculosis*'e poolt põhjustatud infektsiooni isikul, kes on eksponeeritud tuberkuloositekitajatele. Profülaktilise ravi efektiivsus pole maailmas piisavalt tõestatud.

Eristatakse spetsiifilist ja mittespetsiifilist tuberkuloosi profülaktikat.

1. Spetsiifiline

- vaksineerimine
- tuberkuloosihaigete kontaktsete uurimine
- profülaktiline ravi
- infektsioonikontrolli meetmete rakendamine

2. Mittespetsiifiline

- organismi üldine tugevdamine
- toiduainetega ja lastega töötavate inimeste regulaarne profülaktiline kontroll
- elatusaseme ja elutingimuste üldine parandamine

1. Vaksineerimine

Tuberkuloosivastane vaksineerimine

Vaktsiin BCG'a (*Bacillus Calmette Guerin*) kujutab endast nõrgestatud virulentsusega mükobaktereid, mida kasutatakse tuberkuloosivastaseks profülaktikaks. Vaksineerimine kaitseb tuberkuloosi dissemineerunud vormide eest, näiteks väldib tuberkuloosse meningiidi ja dissemineeritud tuberkuloosi kujunemist lastel. Ei ole piisavalt tõendeid vaktsiini efektiivsuse suhtes infitseerumise vastu. TT- järgse paapuli suurus ei korreleeru vaktsinatsiooni efektiivsusega.

Vaktsinatsiooni puhul tuleb teada, et:

1. TT konversioon peale vaktsinatsiooni on vähem kui 100%
2. Keskmine TT reaktsioon on alla 10 mm
3. Tuberkuliini tundlikkus väheneb korrelatsioonis vaktsinatsioonist möödunud ajaga.

Kõik terved vastsündinud kuuluvad Eestis kohustuslikule vaksineerimisele (BCG) 4–6 elupäeval sünnitusmajas. Vaktsiini annuses 0,05 mg süstitakse intrakutaanselt õlavarre proksimaalsesse kolmandikku. 4–6 nädala pärast tekib süste kohal infiltraat, mis jääb püsima ja taandarenedes jätab armi. TT muutub positiivseks (alla 10 mm) ühe aasta jooksul peale vaksineerimist (postvaktsinaalne allergia). Postvaktsinaalne allergia püsib 15–20 aastat, vähenedes ajas (Rieder, 2002, lk 123).

Vaktsinatsiooni vastunäidustused: hüpotroofia, vastsündinute hemolüütiline ikterus, äge infektsioosne haigus või sünnitrauma. Vastunäidustuste möödumisel toimub hilisem imikute järelvaktsineerimine laste- ja perearstide poolt.

Juhul kui sünnitusmajas on jäänud vaktsineerimine tegemata, siis tehakse üle 2 kuu vanustel lastel tuberkuliiniproov enne tuberkuloosi vastu vaktsineerimist.

Eestis revaktsineerimist ei soovitata, kuna pole veenvaid tõendeid selle efektiivsuse suhtes. Lisaks raskendab revaktsineerimine kindlaks teha infitseeritud isikuid, kes vajavad profülaktilist ravi, et ei kujuneks tuberkuloosi haigestumist. Samuti peetakse revaktsineerimist kooliminekuéalistel lastel ebaefektiivseks, kuna selles vanuserühmas on tuberkuloosirisk kõige madalam (Rieder, 2002, lk 125).

2. Tuberkuloosihaigete kontaktsete uurimine, profülaktiline ravi

Tuberkuloosihaigete kontaktsete

Kontaktsete ringi kuuluvad pereliikmed, haigega ühes ruumis töötavad inimesed, lähemad korterinaabrid, tuttavad-sõbrad, kellega toimub tihedam elukondlik suhtlemine.

Kontaktsetele pöördumisel tehtavad uuringud:

- rindkere röntgenogramm
- tuberkuliintest (kui pole teada varasemast ajast positiivset tulemust). Tuberkuliintesti võib korrata 8 nädala pärast ("booster" reaktsioon)
- kaebuste esinemisel ka röga bakterioloogiline uuring

Kontaktsete jälgimine:

Edasine kontroll 6 kuu möödudes ja edasi 1 kord aastas 2 aasta jooksul. Kontrolli käigus tehakse:

- rindkere röntgenogramm
- kaebuste esinemisel ka röga bakterioloogiline uuring

Profülaktiline ravi

Profülaktilist ravi rakendatakse nakkusohtlike tuberkuloosihaigete kontaktsetele, samuti tuberkuliinpositiivsetele, kaebustega kuid lokaalse leiuta isikutele. Profülaktilist ravi tehakse isoniaiidiga (INH 0,3 mg vähemalt 6 kuu kestel). Ravimresistentsete tuberkuloosihaigete kontaktsete profülaktilise ravi küsimus otsustatakse igal konkreetsel juhul eraldi. Profülaktilise ravi korraldab kopsuarst.

Tuberkuloosi profülaktika riskirühmadesse kuuluvatel lastel

Riskirühmade lapsed, kellel teostada Mantoux proov igal aastal:

- nakkuskoldest pärit lapsed, kes on TT negatiivsed
- immuunsupressiivset ravi saavad lapsed
- BCG-vaktsineerimata lapsed
- asotsiaalsetest peredest, turva- ja lastekodudest pärit lapsed
- kõrge haigestumusega piirkondadest saabunud lapsed

MÕISTED

Aktiivse tuberkuloosi juht – haige, kellel on diagnoositud aktiivne tuberkuloos kliiniliste tunnuste, radioloogilise leiu, bakterioloogilise analüüsi või morfoloogilise leiu alusel.

Alveolaarne varjustus – ebateravalt piirdunud tihenemine kopsukoos. Võib esineda enam kopsutippudes, ülasingarates, alasingarate tipusegmentides.

DOTS strateegia – *Directly Observed Treatment Short course*, lühike otseselt kontrollitav ravisüsteem. DOTS strateegia on MTO ja IUATLD poolt soovitatud tuberkuloosi vastu võitlemise strateegia. Koosneb viiest komponendist – valitsuse toetus tuberkuloositõrje programmile, tuberkuloosijuhtude passiivne (haige pöördumisel) ja riskirühmades aktiivne avastamine; standarditud 6–8-kuulise otseselt kontrollitavate raviskeemide kasutamine; vajalike tuberkuloosiravimitega varustatuse tagamine; ühtne registreerimis- ja kontrollsüsteem.

Esmaselt resistentses nimetatakse haigusjuhtu, kui ravimiresistentne haigustekitaja isoleeritakse haigelt, kes varem pole tuberkuloosi põdenud või on saanud tuberkuloosi ravis kasutatavaid antibakteriaalseid preparaate vähem kui üks kuu.

Haige epidemioloogiline ohtlikkus – haigusjuhud, kus bakterieritus on tuvastatud bakterioskoopiliselt röga äigepreparaadis on nakkusohtlikumad kui need, kus mükobakterid on isoleeritud ainult bakterioloogiliselt (külvi meetodil). Kopsuvälise tuberkuloosi vormid ei ole reeglina nakkusohtlikud. Samuti on vähem nakkusohtlikud lastel esinevad tuberkuloosi vormid (William N.Rom, Stuart M.Garay, 2004, lk 610).

Tuberkuloosijuhu raskuse määraavad bakterierituse olemasolu; haigustekitaja tundlikkus tuberkuloosivastastele ravimitele; haiguse paige ja ulatus.

Kahtlus tuberkuloosile – haige kaebused või sümptomid viitavad tuberkuloosile.

Kinnitatud tuberkuloosi juht – haigusjuht, kus uuritava materjali bakterioloogilisel analüüsil on isoleeritud *M.tuberculosis*.

Kopsutuberkuloosi (KT) all mõistame kopsuparenhüümi või trahheobronhiaalpuu haaratust.

Kopsuväline tuberkuloos (KVT) tähendab tuberkuloosi kõiki teisi paikmeid kui kops, kaasa arvatud pleura ja intratorakaalsed lümfisõlmed.

Monoresistentne tuberkuloosijuht on haigusjuht, kus bakter on resistentne mistahes ühele tuberkuloosiravis kasutatavale antibakteriaalsele preparaadile.

Multiresistentne tuberkuloosahaigusjuht on haigusjuht, kus bakter on resistentne samaaegselt kahele peamisele tuberkuloosivastasele ravimile: isoniasiidile ja rifampitiinile; lisaks võib esineda resistentsus ka teistele tuberkuloosivastastele ravimitele.

Omandatud resistentsusega haigusjuht on haigusjuht, kus eeldatakse, et haigus-tekijaja muutus ravimiresistentseks kas eelmise või käesoleva tuberkuloosi raviepisoodi jooksul.

Poliüresistentne tuberkuloosijuht on haigusjuht, kus bakter on resistentne rohkem kui ühele tuberkuloosiravis kasutatavale antibakteriaalsele preparaadile.

Raske haigusjuht – haigusjuht klassifitseeritakse raskeks, kui on tegemist eluohtliku protsessiga või on olemas risk tõsiseks tüsistuseks. Raskeks haigusvormiks peetakse kõigi paikmetega multiravimresistentset tuberkuloosi; meningiiti; lülisamba tuberkuloosi; perikardi- ja kõhukelme tuberkuloosi.

Tuberkuloos on spetsiifilise tekitaja, *Mycobacterium tuberculosis*'e, poolt põhjustatud aeglaselt progresseeruv infektsioon, mida iseloomustab proliferatiivne põletik kaseosse nekroosi moodustumisega kudedes.

Tuberkuloosi juht – haigusjuht, kus uuritava materjali bakterioloogilisel analüüsil on isoleeritud *M. tuberculosis* või diagnoos on kinnitatud teiste uuringute põhjal.

Tuberkuloosi organismis leviku teed:

- Lümfogeenne levik – väätväri kolde ja kopsuväri vahel. Leitakse ka suurenenud lümfisõlmed hiiluses ja mediastiinumis
- Bronhogeenne levik – kolded varem infitseerimata kopsuosades (alasaras)
- Hematogeenne levik – miliaarne disseminatsioon kopsudes, kolded võivad esineda ka teistes organites ja kudedes

Tübik (lagunemine) – ümar või ovaalne transparentne ala, mis on ümbritsetud suhteliselt paksu seinaga

MTO definitsioonid tuberkuloosi haigusjuhtude arvele võtmiseks ja ravitulemuste hindamiseks.

1. Definitsioonid tuberkuloosi haigusjuhtude arvele võtmiseks

Tuberkuloosijuhud, mille puhul haiguse paige on nii kopsus kui ka väljaspool kopsu, loetakse kopsutuberkuloosi juhtude hulka. Haige, kellel esineb nii kopsu- kui ka kopsuväline tuberkuloos (sh. ka miliaarne tuberkuloos), loetakse kopsutuberkuloosi juhukuks. Mitme paikmega kopsuvälise tuberkuloosi juhtum võetakse statistiliselt arvele kõige rohkem tabatud paikme järgi.

Esmaselt avastatud haigusjuht – haigel on tuberkuloos diagnoositud esmakordselt ja ta pole varem tuberkuloosiravis kasutatavaid antibakteriaalseid preparaate saanud või on kasutanud neid vähem kui üks kuu.

Retsidiivjuht – haigel on varem tuberkuloos diagnoositud, ta on saanud ravi ja paranenud.

Korduvad tuberkuloosijuhud. Tuberkuloosiravi seisukohast korduvad juhud (haige aspektist võib olla tegemist sama haigusjuhuga).

- **Üle tulnud teisest piirkonnast** – on ravijuht, kus haige on alustanud ravi ning arvele võetud ühes piirkonnas ning sama aruandeperioodi jooksul kolunud uude piirkonda.
- **Mitteefektiivse ravi juht** – 5 kuud peale ravi algust, *multiresistentse haigustekitaja korral 12 kuud pärast ravi algust*, on haige jätkuvalt bakterieritaja või on ravi ajal uuesti muutunud bakterieritajaks.

Ravikatkestaja – haigel alustatakse uut ravi kuna ta on eelneva tuberkuloosiravi katkestanud vähemalt kaheks järjestikuseks kuuks.

Kroonilise haiguse juht – haige on läbinud korduva tuberkulosiravikuuri, kuid pole paranenud (s.t. püsib bakterite eritus).

Positiivse äigepreparaadi leiuga kopsutuberkuloosijuht – juht, kus leitakse vähemalt 2 äigepreparaadi mikroskoopilisel uurimisel happekindlaid baktereid; või juht, kellel leitakse vähemalt 1 röga äigepreparaadi mikroskoopilisel uurimisel happekindlaid baktereid ja kelle röntgenleid vastab kopsutuberkuloosile; või juht, kellel leitakse vähemalt 1 röga äigepreparaadi mikroskoopilisel uurimisel happekindlaid baktereid ja seda kinnitab ka järgnev külv.

Negatiivse äigepreparaadi leiuga kopsutuberkuloosijuht – juht, mille puhul esmas- te äigepreparaatide leid oli negatiivne, kelle röga saadeti kultuurmeetodil uurimiseks, mille leid osutus positiivseks; või juht kus diagnoos on püstitatud muude kliiniliste uuringutega.

2. Definiitsioonid tuberkuloosi juhtude ravitulemuste hindamiseks

Paranenud – haige, kes oli bakterieritaja, lõpetas ravikuuri ning külvid haigustekitaja isoleerimiseks on negatiivsed, seejuures üks neist ravi lõpetamisel.

Multiresistentse haiguse korral peab haige olema lõpetanud ravikuuri, kusjuures viimase raviaasta jooksul on vähemalt 5 külvi vastus olnud negatiivne.

Lõpetas ravikuuri

- kopsutuberkuloosi põdev haige, kes oli bakterieritaja, lõpetas ravikuuri, kuid hiljem enam röga analüüsiks ei andnud või on ainult 1 negatiivne külvi või sellega võrdsustatud bioloogilise materjali mikrobioloogilise uuringu vastus peale 5. ravikuud.

- kopsutuberkuloosi põdev haige, kes ravi algul ei olnud bakterieritaja ja lõpetas täieliku ravikuuri.
- kopsutuberkuloosi põdev haige, kelle puhul oli tegemist multiresistentse haigustekitajaga, lõpetas ravikuuri kuid hiljem enam röga analüüsiks ei andnud või viimase raviaasta jooksul on vähemalt 5 külvi vastus olnud negatiivne.
- Kopsuvälise tuberkuloosi juht, kes lõpetas täieliku ravikuuri.

Mitteefektiivne ravi – 5 kuud peale ravi algusest, *multiresistentse haigustekitaja korral 12 kuud pärast ravi algust*, on haige jätkuvalt bakterieritaja või on ravi ajal uuesti muutunud bakterieritajaks (lõpetas eelneva ravikuuri seisundiga mitteeffektiivne ravi).

Katkestas ravikuuri – haige alustas ravijuhendi kohast ravikuuri, kuid ei lõpetanud seda. See tähendab, et haige katkestas oma ravi vähemalt kaheks järjestikuseks kuuks.

Surnud tuberkuloosi tõttu. Haige on surnud ravikuuri ajal ning surma põhjuseks on tuberkuloos.

Surnud muul põhjusel. Haige on surnud ravikuuri ajal muul põhjusel.

Labkunud teise piirkonda. Maakonna aruande puhul “...ja jätkas seal ravi”. Eesti koondi puhul — haige, kes lahkus teise riiki.

Diagnoos ei kinnitunud. Haiguse juhud, mille puhul on alustatud tuberkuloosi ravi, kuid hilisemate uuringute alusel ei ole tuberkuloosi diagnoos kinnitunud.

Bakterioskoopiliselt positiivsed kopsutuberkuloosi juhud on haigusjuhud, mille puhul kas röga või indutseeritud röga mikroskoopiline uuring näitab happekindlate bakterite esinemist materjalis.

Külvi meetodil positiivsed kopsutuberkuloosi juhud on haigusjuhud, kus uuritavast materjalist isoleeritakse ning seejärel tuvastatakse/samastatakse *M. tuberculosis*.

Muude materjalide (bronhiaspiraadi, biopsiamaterjali, jt.) mikroskoopilisel uuringul saadud positiivne vastus võrdsustatakse haigusjuhu registreerimisel külviga, sest eelkõige hinnatakse epidemioloogilist ohtlikkust ümbritsevale keskkonnale. Uuritava materjali kohta lisatakse selgitus.

Bakterioloogiliselt tõestatud kopsuvälise tuberkuloosi juhud on haigusjuhud, kus bioloogilisest materjalist on külvi abil isoleeritud haigustekitaja ning see on ka samastatud kui *M. tuberculosis* kompleksi tüvi.

KASUTATUD KIRJANDUS

1. American Thoracic Society. *Diagnosyic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1376–1395
2. Michael D.Iseman. *A Clinician's guide to Tuberculosis*. Lippincott Williams&Wilkins, USA, 2000
3. Eesti Tuberkuloosiregister. *Tuberkuloosihaigestumus Eestis 2000*. Tallinn, 2000
4. Self-study modules on tuberculosis 1–6, Atlanta, Georgia, March 1995; Self-study modules on tuberculosis 6–9, Atlanta, Georgia, 2000
5. WHO. *Guidelines on Multidrug-resistant tuberculosis*, Geneva, World Health Organization, 2000
6. *Guidelines for tuberculosis treatment in adults and children in national tuberculosis programmes*. World Health Organization, Geneva, 1991
7. *Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes*. Third edition. World Health Organization, Geneva, 2003
8. American Thoracic Society/Centers for Disease Control. *Diagnostic standards and classification of tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 725–735
9. Hans L. Rieder. *Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control*, International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases , First edition, Paris, 1999
10. Hans L. Rieder. *Interventions for Tuberculosis Control and Elimination*, International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, Paris, 2002
11. WHO/IUATLD. *Anti-tuberculosis Drug resistance in the World*. 1st Report. Geneva, 1997
12. Mitchinson DA. *The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy*. Tubercle 1985; 66: 219–25
13. Krüüner et al. *Spread of Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis in Estonia*. Journal of Clinical Microbiology, 2001, 3339–3345
14. *The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis*, Partners in Health, USA, 2003
15. William N.Rom, Stuart M.Garay. *Tuberculosis*. Second edition, Philadelphia, 2004
16. *Management of tuberculosis: a guide for low income countries*, Fifth edition. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000