

## ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА – БОЛЕСТ НА КРОН И ТУБЕРКУЛОЗА НА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИЯ ТРАКТ

М. Базитов

Отделение по гастроентерология, Първа МБАЛ – София

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS – CROHN'S DISEASE AND TUBERCULOSIS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

M. Bazitov

Department of Gastroenterology, First MHAT – Sofia

<p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>Болезтта на Крон е хронично социалнозначимо заболяване, което засяга предимно млади хора, но се среща и в по-напреднала възраст. Туберкулозата е инфекциозно социалнозначимо заболяване, което засяга хора от всички възрастови групи, много често срещано в страни с висока заболяемост и болестност от туберкулоза. Болестта на Крон и туберкулозата на гастроинтестиналния тракт имат общи клинични, лабораторни, ендоскопски, хистологични и образни характеристики, затрудняващи диагнозата и диференциалната диагноза. Терапевтичният подход при двете заболявания е коренно противоположен, поради което са създадени различни диагностични алгоритми, базирани на множество проучвания. Диагнозата трябва да бъде базирана на анамнестични данни, клинично наблюдение, лабораторни изследвания, ендоскопска находка и патоморфологично изследване. Образната диагностика, бактериологичното изследване и данните за актуална или минала белодробна туберкулоза са в помощ на клиничната практика. Широката диференциална диагноза позволява да се постави точната диагноза и да се предприеме правилното лечение, и е важна част от лечебно-диагностичния процес.</p> <p>болест на Крон, туберкулоза на гастроинтестиналния тракт, диференциална диагноза, клинично наблюдение, лабораторно изследване, ендоскопска находка, хистологични характеристики, патоморфологично изследване</p> <p><i>Д-р Минко Базитов, Отделение по гастроентерология, Първа МБАЛ, бул. "Патриарх Евтимий" № 37, 1000 София</i></p>
<p><b>Summary:</b></p> <p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>Crohn's disease is a chronic social disease which affects mostly young people, but also occurs in older age. Tuberculosis is an infectious socially significant disease that affects people of all ages, very common in countries with high incidence and prevalence of tuberculosis. Crohn's disease and tuberculosis of the gastrointestinal tract are diseases that share common clinical, para-clinical, endoscopic, histological and imaging features that hinder diagnosis. Therapeutic approach between them is totally opposite because of different diagnostic algorithms based on multiple studies. The differential diagnosis between the two diseases is difficult. Diagnosis should be based on history, clinical monitoring, laboratory tests, endoscopic findings and pathomorphological study. Imaging diagnostic, bacteriological testing and data on current or past pulmonary TB in support of clinical practice. The wide differential diagnosis allows for an accurate diagnosis and to take proper treatment and an important part of medical-diagnostic process.</p> <p>Crohn's disease, tuberculosis of gastrointestinal tract, differential diagnosis, clinical monitoring, laboratory testing, endoscopic findings, histological features, pathomorphological study</p> <p><i>Minko Bazitov, M. D., Department of Gastroenterology, First MHAT, 37 Patriarh Evtimiy Blvd., Bg – 1000 Sofia</i></p>

В световен мащаб честотата на болестта на Крон и туберкулозата на гастроинтестиналния тракт бележат тенденция към увеличение. Двете заболявания имат собствен ход на развитие, в който се наблюдават, както много сходства, така и различия помежду им. Често се налага решаване на редица диференциалнодиагностични проблеми, преди да бъде поставена правилната диагноза.

В България за 2012 г. разпространението на болест на Крон е 43,1% при мъжете и 56,9% при жените. Средната възраст на болните е 44,75 г., като за минимална възраст се посочва 15,02 г., а за максимална – 85,59 г. Заболяването е по-разпространено сред градското население – 86,62%, а сред хората, живеещи на село, разпространеността е 13,38%.

Прави впечатление, че болест на Крон е най-срещана при пациентите със средно образование – 57,19%, следват висшите – 31,82%. Делът на болните с основно образование е 10,23%, а на тези без образование е 0,75%. Заболяването е най-разпространено при работещите – 61,07%, делът на неработещите е 36,07, а на учащите е 2,86%. Това би имало значение, ако у нас се прави алгоритъм за клинична диференциална диагноза между двете заболявания.

Средната възраст, на която се поставя диагнозата болест на Крон в нашата страна, е около 44 год., над 90% от болните нямат родственик с болест на Крон, улцерозен колит или с рак на дебелото черво. Страдащите от болест на Крон, претърпели тонзилектомия и апендектомия, са съответно 14,23% и 25,67%. Във връзка с тютюнопушенето е отчетено, че 52,36% никога не са пушили. Делът на пушачите е 29,92%, а на бившите пушачи е 17,72%. Извънчревни манифестации се срещат при 30,29% от болните, а делът на тези, претърпели резекция на гастроинтестиналния тракт, е 30,40% [14].

Все повече са случаите на туберкулоза, 48% от болните с белодробна туберкулоза имат микобактерии в храчките. В нашата страна за 2000 г. броят на болните от туберкулоза (болестност) на 100 000 българи е 144.8, за 2007 г. е 100.2, за 2008 г. броят им е 99.9. Забелязва се намаляване броят на болните от туберкулоза, но броят новооткрити случаи на белодробна туберкулоза за този период остава непроменен [12]. Намаляването на честотата не се приема, тъй като у нас не се прави редовен скрининг сред високорисковите групи от населението и на много места здравно неосигурените и необразованите остават извън обсега на реформиращата се здравна система. Прогнозата на Световната здравна организация е пет милиона смъртност

за 2050 г. в света, ако епидемията не бъде овладяна [2].

Към другите форми на активна туберкулоза, включващи и туберкулоза на гастроинтестиналния тракт – за 2005 г.-2010 г.-2013 г. в България – данните са съответно: 3,2%-1,8%-0,7%. При новооткритите форми за 2005 г.-2010 г.-2013 г. съотношението е 1%-0,5%-0,4% [13].

Именно високата честота на белодробната туберкулоза е предпоставка за разпространеността на извънбелодробната. Познанията за диференциалната диагноза са важни и е полезна информацията от епидемиологични райони по света, ендемични за туберкулоза, където разпространението на болестта на Крон и туберкулозата на гастроинтестиналния тракт е съвместно, а диференциалната диагноза – трудна.

- Честотата на болест на Крон в Тайван се увеличава от 0,19/100 000 през 1998 г. до 0,24/100 000 през 2008 г. С болест на Крон за периода 1998-2008 г. са регистрирани 385 болни.

- Честотата на туберкулозата в Тайван е 97/100 000 през 2012 г. Извънбелодробната туберкулоза представлява 4,2% (580/13 747) от всички регистрирани случаи на туберкулоза през 2010 г., а 5,8% (34/580) от извънбелодробната туберкулоза възникват в стомашно-чревния тракт.

- В географски региони, където болест на Крон и туберкулоза на гастроинтестиналния тракт се срещат едновременно, диференциалната диагноза е трудна и същевременно много важна.

- Естественият клиничен ход на тези две заболявания е различен. Диагностични подходи разчитат на клинични, ендоскопски, рентгенови и патоморфологични находки. Получаването на подробна информация относно симптомите, продължителността на болестта, анамнеза за преболедувана предишна туберкулоза и т.н., е от изключително важно значение [11].

### КЛИНИЧНА ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

При болните от Крон са характерни коремни дискомфорт, болка в дясната долна коремна половина и периумбиликално, субфебрилитет, хронична диария, отслабване на тегло, рядко може да се палпира туморна формация в долния десен квадрант.

При острия илеит симптомите имитират остър апендицит и в повечето случаи са причина за апендектомия. Много апендектомирани болни съобщават за отделяне на слузно-гноен секрет и оформяне на фекална фистула върху незарастващия цикатрикс. Болестта на Крон има тенденция да се локализира по стеснените участъци от гастроинтестиналния тракт, както и в участъци, богати на лимфна тъкан.

Типични перианални и анални усложнения са перианалните фисури, едемни кожни гънки и фистули. Понякога са налице симптоми на чревна обструкция – стенози, субилеус. Описани са афтозни язви, както и грануломатозни промени по лигавицата, когато болестта на Крон се локализира в уста, фаринкс и ларинкс, по-рядко се доказват грануломатозни промени при засягане на хранопровода [1].

При засягането на гастроинтестиналния тракт от туберкулоза също има коремен дискомфорт, болка в долния десен квадрант, субфебрилитет и диария. Понякога, макар и рядко, може да се палпира туморна формация. Когато е налице засягане на ректума, има тенезми, а при въвлечение на хранопровода – стенози и язви. Усложнения на заболяването са субилеус, стенози, кръвоизливи от гастроинтестиналния тракт, амилоидоза, адхезии, формиране на абсцеси, перфорации на язви и понякога развитие на перитонит.

Перианални фистули също има при туберкулоза на гастроинтестиналния тракт или като първична форма, резултат от ранна хематогенна дисеминация. Описани са и афтозни язви, както и грануломатозни промени по лигавицата – в уста, фаринкс и ларинкс, по-рядко се доказват грануломатозни промени при засягане на хранопровода [2].

Киселинната устойчивост на туберкулозния микобактерий е предпоставка за резистентност, широко разпространение, висока заболяемост и свързаните с нея усложнения както в миналото, така и в настоящето.

**Обобщение: общото между болест на Крон и туберкулоза на гастроинтестиналния тракт е, че и двете са социалнозначими заболявания, срещат се във всички възрастови групи и могат да засегнат всеки участък от гастроинтестиналния тракт – от устата до ануса, и имат сходни симптоми.**

#### ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Диференциалнодиагностично двете заболявания имат както сходства, така и различия.

При болест на Крон и туберкулоза на гастроинтестиналния тракт се установяват повишени маркери за възпалението – СУЕ (скорост на утаяване на еритроцитите), CRP (С-реактивен протеин), фибриноген. Налице са и левкоцитоза и тромбоцитоза.

Анемичен синдром, хипокалиемия, хипоалбуминемия, промени в коагулационен статус, завишени стойности на чернодробните трансминази, креатинин, кръвна захар, алкална фосфатаза, ГГТ (гама-глутамил трансфераза) и билирубин – общ и директен, са характерни за болест на Крон [15].

Серологично изследване, което подпомага поставянето на диагнозата при болест на Крон е доказването на ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies) в серума.

Днес широко приложение в диагностиката на болест на Крон намира фекалният калпротектин – маркер за чревното възпаление.

И при двете заболявания микробиологично се изследват изпражненията за паразити, чревни патогенни бактерии, клетки на възпалението, урина, хрчка, гърлен секрет, секрет от фистули и т.н.

Вземат се хемокултури, прави се количествено определяне на масти в изпражненията по Van de Kamer.

**Двете заболявания имат и съществени различия, по които се отличават едно от друго – етиологични фактори, патогенеза, патоморфологично изследване и ендоскопски находки.**

За пръв път Crohn, Ginzberg, Oppenheimer през 1932 г. описват болеста на Крон като „терминален илеит“, по-късно е наречена „регионен ентерит“ [1].

**Етиопатогенезата** на болест на Крон е неизяснена. През годините са описани различни теории за възникването ѝ. Днес се приема, че болестта е в резултат на генетична предиспозиция към абнормно взаимодействие с факторите от околната среда, като бактерии, вируси, висок социално-икономически статус и т.н. Това от своя страна води до ексцесивна активация на чревната имунна система и хронично възпаление.

При генетично предразположени индивиди факторите от околната среда, автоимунни, инфекциозни, алиментарни и психосоциални фактори отключват и/или поддържат постоянно възпалителна реакция в чревната мукоза [3].

Все повече се налага тезата, че болестта на Крон се дължи на нарушен мукозен имунитет. Няма открит инфекциозен причинител. Обсъжда се ролята на различни бактерии – по-специално внимание се отделя на *Mycobacterium paratuberculosis*; резултатите от противотуберкулозното лечение са противоречиви и нееднозначни.

Туберкулозата е заболяване, което съпътства човечеството от най-древни времена. **Етиологичният причинител** на туберкулозата – туберкулозният микобактерий, е открит от Robert Koch през 1882 г. Намален имунитет в комбинация с устойчивост, изменчивост и мутации на туберкулозния микобактерий са предпоставка за разпространението ѝ.

Резистентността е проблем, над който се работи задълбочено. Мутацията в микобактериалната хромозома може да настъпи спонтанно и без предшестващо лечение – първична резис-

тентност. В други случаи е резултат от неправилното лечение – вторична резистентност. Бележи се тенденция за нарастване на резистентността към повече от един туберкулозостатик [2].

Засягането на гастроинтестиналния тракт от туберкулоза може да стане чрез консумиране на неварено краве мляко от заразено или болно животно. По-често е при поглъщане на храчки, в които има туберкулозен микобактерий, при отворена форма на активна белодробна туберкулоза и т.н.

Друг начин за заразяване е по съседство – при генитална туберкулоза или при мезентериален лимфаденит.

Болестта на Крон се среща предимно при хора с по-висок социално-икономически статус за разлика от туберкулозата на гастроинтестиналния тракт.

#### ПАТОМОРФОЛОГИЧНИ ПРИЛИКИ И РАЗЛИКИ ПРИ ДВЕТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

**При болест на Крон** възпалителният процес е трансмурален и може да засегне всяка част от стомашно-чревния тракт. Във видимо здрави участъци могат да бъдат открити хистологични промени. Тънкото и дебелото черво се засягат едновременно в 30-40% от случаите, в около 15-25% се наблюдава само засягане на дебелото черво, ректумът най-често не се засяга [16].

Възпалението, когато обхване по-дълбоките слоеве, се организира в **неказеифициращи грануломи**, което ги отличава от туберкулозните. Грануломите се състоят от хистиоцити, епителoidни клетки, периферен вал от лимфоцити, в които се съдържат гигантски клетки Лангханс и тип чуждо тяло. Доказват се във всички слоеве на чревната стена, мезентериума и регионалните лимфни възли. Макроскопски се наблюдават хиперемия и оток, повърхностни улцерации или афтозни лезии.

С течение на времето болестта напредва и от афтозните лезии и улцерации се образуват дълбоки напречни и надлъжни серпенгинозни язви, които заедно с възпалителния процес придават и характерния за заболяването вид на „павеа“ на възпалената чревна лигавица. При заболяването е налице сегментен характер на засягане и скокообразно редуване на незасегнати и засегнати чревни участъци [16].

Често срещано усложнение е фистулизацията. Рядко се срещат хеморагия, токсична дилатация, псевдополипоза и т. н. Язвите, които често проникват в субсерозата, водят до образуване на фистули. Най-често се ангажират (както и при туберкулозата на гастроинтестиналния тракт) илео-

цекалната област, колонът, тънко черво, стомахът и устната кухина. Перианалните усложнения са често срещани и в повечето случаи могат да предхождат останалата чревна симптоматика.

Възпалението **при туберкулоза** на гастроинтестиналния тракт е с грануломатозен характер, формират се язви, фистули и стенози. В повечето случаи се открива регионален мезаденит. При болни с чревна туберкулоза, при които има сегментен характер на засягане, характерен и за болеста на Крон, решаващо за диагнозата е патоморфологичното изследване.

Установяват се грануломи с казеификация, гигантски клетки тип Лангханс и туберкулозни бактерии. Те са локализиращи в чревната стена и мезентериалните лимфни възли.

Морфологично има обособени три форми – язвена, язвено-хипертрофична и хипертрофична.

Хиперпластичната форма е с локализация в илеоцекалната област, със същата локализация е и регионалният ентерит, находката е достъпна палпаторно и е налице болезненост и при двете заболявания.

Описани са три форми на абдоминалната туберкулоза – първична, вторична и хиперпластична. Мезентериалните лимфни възли са уголемени и руптурират, обхваща се перитонеумът, има асцит, следват адхезии, обструкции и фистули. Те са сред тежките усложнения [2].

Вторичната туберкулоза е в резултат на поглъщане на храчки при белодробна локализация на заболяването. Образуват се язви по чревната лигавица, засяга и се чревната стена. Язвите имат склонност да зарастват, като се образуват сраствания, които водят постепенно до развитие на субилеус. Много рядко има перфорации, по съчетание – мезаденит, перитонит и адхезии, т.е. стари и нови изменения са характерни за туберкулозата.

**Обобщение: основно за диференциална диагноза между болест на Крон и туберкулоза на гастроинтестиналния тракт е доказването на туберкулозни бактерии при хистологичното изследване. Ако то не може да бъде осъществено, се прави бактериологично изследване на спутум или натривка от гърлен секрет, рентгенография на бял дроб и т.н. Диференциалнодиагностичният проблем може да се реши.**

#### ИНСТРУМЕНТАЛНИ И ЕНДОСКОПСКИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Абдоминалната ехография и скенерът на коремни органи са метод на диагностика при болест на Крон и туберкулоза на гастроинтестиналния тракт.

Рентгеновото изследване – обзорна графия на коремни органи, намира приложение при някои от усложненията на болестта, като перфорации – използва се за търсене на водно-въздушни нива и свободен газ.

При болни със слузно-кървава диария първо се изключва инфекциозен причинител. Задължително се извършва ректороманоскопия, ако общото състояние на пациента позволява – видеоколоноскопия.

Болест на Крон се диагностицира трудно и обикновено диагнозата се поставя с две-три години закъснение [15].

За доказване на болест на Крон и туберкулоза на гастроинтестиналния тракт се извършва тотален оглед на дебелото черво и илеума чрез видеоколоноскопия и вземане на биопсичен материал по време на изследването от засегнатите участъци, които имат характерна ендоскопска находка. При оплаквания от горния гастроинтестинален тракт се извършва видеогастроскопия. Това са основните методи за поставяне на диагнозата и последващо проследяване.

Ендоскопските характеристики на болест на Крон и туберкулоза на гастроинтестиналния тракт са добре известни. За болестта на Крон са по-характерни надлъжните язви, докато напречните язви обикновено са по-срещани при туберкулозата на гастроинтестиналния тракт.

Въпреки това диференциалната диагноза остава неясна в много клинични ситуации. Проучване оценява диагностичната стойност на различни ендоскопски находки при разграничаването на двете заболявания.

Ендоскопски находки, по-характерни за:

1. Болест на Крон – аноректални лезии, надлъжни язви, афтозни язви, промени тип *cobblestone*.

2. Туберкулоза на гастроинтестиналния тракт – засягане на по-малко от четири сегмента, засягане на илеоцекалната клапа, напречни язви и цикатрикси или псевдополипи [6].

Разработена е точкова система, която дава една точка за открита ендоскопска характеристика на болест на Крон и минус една точка за ендоскопска находка, показателна за туберкулоза на гастроинтестиналния тракт. Ако сумираният резултат е с положителна стойност, диагнозата е болест на Крон и ако е отрицателна – диагнозата е туберкулоза на гастроинтестиналния тракт. С помощта на тази точкова система 87.5% от случаите са правилно диагностицирани, 8% са с неправилна диагноза и 4,5% остават диагностичен проблем. Въпреки това тази точкова система (критерии на Янг) все още не е потвърдена [4].

В допълнение към ендоскопското изследване полезни при диференциалната диагноза между болест на Крон и туберкулоза на гастроинтестиналния тракт са тест за интерферон- $\gamma$  – квантиферонов тест (QFT) и ASCA (*Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies*). При мултицентрови проучвания ASCA е положителен при 44,4% от пациентите с болест на Крон, 13,3% от пациентите с туберкулоза на гастроинтестиналния тракт и 15% от здравите контроли. QFT е положителен при 9% от пациентите с болест на Крон и при 66,6% при пациентите с туберкулоза на гастроинтестиналния тракт. За диагностика на болест на Крон в случаите, при които ASCA са положителни и QFT е отрицателен, чувствителността е 44,4%, специфичността е 96,0%, положителна прогностична стойност – 91,4% и отрицателна прогностична стойност – 64,3% [7]. В друго многоцентрично проучване QFT показва чувствителност от 67%, специфичност от 90%, положителна прогностична стойност – 87%, и отрицателна прогностична стойност – 73% при пациентите с туберкулоза на гастроинтестиналния тракт [8].

Чрез рентгенография на коремни органи – тънкочревен пасаж или иригография, се виждат неравен контур, язви и фистули, които са предпоставка за извършване на ендоскопско изследване и вземане на целенасочени биопсии от засегнатите участъци.

Иригографията се използва при пациенти, противопоказани за инвазивни ендоскопски изследвания. От рентгеновите изследвания се използват още ентероклизата и фистулографията. Ентероскопията се прилага по-ограничено, капсулната ендоскопия се използва също по-рядко, като при нея не може да се вземе биопсия за хистологично изследване.

**Обобщение: най-показателно и с най-голяма диагностична стойност е ендоскопското изследване с целенасочени биопсии и последващо хистологично изследване.**

Рентгенография, биопсия на лимфен възел или перитонеум, лапароскопия и посеви от асцитна течност също са използвани методи, които намират своето приложение.

Според проучване [5] почти 50% от пациентите са получили противотуберкулозни медикаменти, преди да е диагностицирана болест на Крон. Делът им е намалял значително през последното десетилетие. Свързва се с по-големия клиничен опит на лекарите [9, 10]. Редукцията в дела на пациентите, които са получавали противотуберкулозна терапия, преди да е диагностицирана болест на Крон е от 46,9% през 2004 г., 36,3% – 2010 г. до 9,2% през 2014 г.

**Таблично представяне в диференциалнодиагностичен аспект на епидемиологични, етиологични, клинични, лабораторни, ендоскопски, морфологични критерии и усложнения на болест на Крон и туберкулоза на гастроинтестиналния тракт**

<b>Критерии</b>	<b>Болест на Крон</b>	<b>Туберкулоза на ГИТ</b>
<i>Засягане на възрастни групи</i>	всички възрастни групи	всички възрастни групи
<i>Разпространение</i>	тенденция към увеличение	тенденция към увеличение
<i>Етиологичен причинител</i>	неизяснена етиология	туберкулозен микобактерий
<i>Клинична картина</i>		
Болки в корема	често срещани	често срещани
Температура	често срещана	често срещана
Ректохеморагия	рядко срещана	рядко срещана
Палпираща се маса	често срещана	рядко срещана
Протичане	бавно прогресиране	прогресиращо
<i>Лабораторни изследвания</i>		
Левкоцити	повишени стойности	повишени стойности
СУЕ	повишени стойности	повишени стойности
CRP	повишени стойности	повишени стойности
Фибриноген	повишени стойности	повишени стойности
Тромбоцити	повишени стойности	повишени стойности
Анемичен синдром	често срещан	среща се
Хипокалиемия	среща се	среща се
Повишени чернодробни трансаминази	често срещани	среща се
Кръвна захар	срещат се повишени стойности	срещат се повишени стойности
Квантиферонов тест	по-рядко положителен	положителен при голяма част от случаите
ASCA	положителни при голяма част от случаите	по-рядко положителни
<i>Ендоскопска характеристика</i>		
Локализация	от уста до анус	от уста до анус
Засягане на терминален илеум	често	често
Анални и перианални усложнения	много често	по-рядко
Засягане на ректума	рядко	по-рядко
Непрекъснатост на възпалителния процес	рядко	по-рядко
Граница между засегнатата и здрава тъкан	рязка	има преход
Надлъжни язви	често срещани	срещат се
Афтозни язви	често срещани	срещат се
Промени тип cobblestone	много често срещани	срещат се
Засягане на по-малко от четири сегмента	среща се	често срещано
Напречни язви	срещат се	често срещани
Цикатрикси	по-рядко се срещат	често срещани
Псевдополипи	срещат се	често срещани
<i>Морфологична характеристика</i>		
Ниво на възпалителния процес	субмукоза	субмукоза, регионални лимфни възли
Характерни промени	неказеифициращи грануломи	казеифициращи грануломи
<i>Наличие на туберкулозен микобактерий</i>	не се открива в повечето случаи	открива се
<i>Усложнения</i>		
Фистулизация	често срещана	често срещана
Перфорация	много рядко срещана	много рядко срещана
Обструкция	среща се	често срещана
Формиране на абсцеси	среща се	по-рядко се среща
Адхезии	рядко срещани	често срещани
Перитонит	много рядко се среща	много рядко се среща

**Библиография**

1. Гастроентерология. Под ред. на З. Кръстев и К. Чернев. Тилия, 1997.
2. Туберкулоза в клиничната практика. Под ред. на Зл. Янкова. Международен институт по здравеопазване и здравно осигуряване.
3. Таков, Д. Хронични възпалителни заболявания на червата. – Мединфо, 2011, № 11.
4. Kang-Moon Lee and Ji Min Lee. Crohn's disease in Korea: past, present, and future. – Korean J. Intern. Med., 29, 2014, № 5, 558-570.
5. Park, J. B., S. K. Yang, S. J. Myung et al. Clinical characteristics at diagnosis and course of Korean patients with Crohn's disease. – Korean J. Gastroenterol., 43, 2004, 8-17.
6. Lee, Y. J., S. K. Yang, J. S. Byeon et al. Analysis of colonoscopic findings in the differential diagnosis between intestinal tuberculosis and Crohn's disease. – Endoscopy, 38, 2006, 592-597.
7. Kim, Y. S., Y. H. Kim, W. H. Kim et al. Diagnostic utility of anti-Saccharomyces cerevisiae antibody (ASCA) and interferon-gamma assay in the differential diagnosis of Crohn's disease and intestinal tuberculosis. – Clin. Chim. Acta, 412, 2011, 1527-1532.
8. Kim, B. J., Y. S. Choi, B. I. Jang et al. Prospective evaluation of the clinical utility of interferon-gamma assay in the differential diagnosis of intestinal tuberculosis and Crohn's disease. – Inflamm. Bowel Dis., 17, 2011, 1308-1313.
9. Ye, B. D., S. K. Yang, Y. K. Cho et al. Clinical features and long-term prognosis of Crohn's disease in Korea. – Scand. J. Gastroenterol., 45, 2010, 1178-1185.
10. Ye, B. D., D. S. Han, E. J. Youn et al. The clinical features and prognosis of Crohn's disease: a Korean multicenter nationwide cohort study. 9th Congress of European Crohn's and Colitis Organization; 2014 Feb 20-22, Copenhagen. Vienna: ECCO, 2014.
11. Meng-Tzu Weng, Shu-Chen Wei, Chun-Che Lin et al. Seminar Report From the 2014 Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease (TSIBD) Spring Forum (May 24th, 2014): Crohn's Disease Versus Intestinal Tuberculosis Infection.
12. МЗ. Информационна система по туберкулоза. Програма "Подобряване на контрола на туберкулозата в България". <http://www.tbprogram.bg/tbpatients/home.html>.
13. Здравеопазване 2014. Република България, Национален статистически институт, Национален център по обществено здраве и анализи към Министерството на здравеопазването.
14. Национален регистър на пациенти с болест на Крон.
15. Българска хепатогastroентерология – Консенсуси, 2010 г.
16. Вътрешна медицина. Под ред. на З. Кръстев, 2010.

Постъпил за печат на 16 август 2015 г.

**Възстановен  
достъп до  
MEDLINE  
и до пълни  
текстове през  
OVID**



**Достъпът до MEDLINE и до пълните текстове на около 60 списания в OVID през университетската мрежа е възстановен по проект BG051PO001 – 6.2.18 -0001 „Нови възможности за лекарите в България“ Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на Оперативна програма „Развитие на човешките ресурси“, съфинансирана от Европейския социален фонд на Европейския съюз Инвестира във вашето бъдеще!**



**IP-достъп; разгледайте възможностите на адрес:  
<http://ovidsp.ovid.com/autologin.html>**