**Глобальні практичні рекомендації**

**Всесвітньої Гастроентерологічної Організації**

**Туберкульоз травного тракту**

Березень 2021



**Автори огляду ВГО**

Mohamed Tahiri (Голова, Марокко), K.L. Goh (Співголова, Малайзія), Zaigham Abbas (Пакистан), David Epstein (Південна Африка), Chen Min-Hu (Китай),

Chris Mulder (Нідерланди), Amarender Puri (Індія), Michael Schultz (Нова Зеландія), Anton LeMair (Нідерланди)

**Заява про фінансування та конфлікт інтересів**

Усі автори заявили, що немає конфлікту інтересів щодо їхнього авторства цієї роботи. Anton LeMair діє як консультант з розробки практичних рекомендацій ВГО.

**Зміст**

[**1 Вступ 4**](#bookmark0)

1. [Про каскади ВГО 5](#bookmark1)
2. [Визначення 5](#bookmark2)
3. Епідеміологія 6

[1.3.1 Повідомлення ВООЗ 2018 про туберкульоз у світі 6](#bookmark4)

[1.4 Етіопатогенез і чинники ризику 7](#bookmark5)

[**2 Клінічна картина 8**](#bookmark6)

1. [Локалізація 8](#bookmark7)
2. [Симптоми і фізикальні ознаки 9](#bookmark9)

[**3 Діагноз 12**](#bookmark11)

1. [Каскади для діагностики шлунково-кишкового ТБ 12](#bookmark12)
2. [Обстеження 14](#bookmark14)
3. [Рутинні лабораторні тести 15](#bookmark16)
4. [Радіологія 15](#bookmark17)
5. [Ендоскопія 16](#bookmark18)
6. [Лапароскопія 16](#bookmark19)
7. [Патологічна анатомія 16](#bookmark20)
8. [Мікробіологія 17](#bookmark21)
9. [Результати серологічних тестів 17](#bookmark22)
10. [Тест полімеразної ланцюгової реакції 19](#bookmark23)
11. [Туберкуліновий шкірний тест 20](#bookmark24)
12. [Аденозин деаміназа 21](#bookmark26)
13. [Технології діагностики ТБ, схвалені ВООЗ 21](#bookmark27)

[3.3 Диференціальний діагноз 22](#bookmark28)

1. [Перитонеальний туберкульоз 22](#bookmark29)
2. [Кишковий туберкульоз 22](#bookmark31)
3. [ТБ і хвороба Крона 22](#bookmark32)
4. [Інші діагнози, що розглядаються 24](#bookmark34)

[**4 Ведення 24**](#bookmark35)

1. [Лікарська терапія позалегеневого ТБ 24](#bookmark36)
2. [Побічні ефекти 26](#bookmark39)
3. [Антибактеріальна стійкість 27](#bookmark40)
4. [Емпіричне лікування 28](#bookmark42)
5. [ТБ і хвороба Крона 29](#bookmark43)
6. [Хірургічне лікування 30](#bookmark46)

[**5 Додаток 30**](#bookmark48)

5.1 Скорочення 30

1. [Практичні рекомендації щодо туберкульозу та шлунково-кишкових хвороб 32](#bookmark50)
2. [Посилання 32](#bookmark51)

**Список таблиць**

[Таблиця 1 Оцінка епідеміологічного навантаження туберкульозом у 2017 6](#bookmark3)

[Таблиця **2** Клінічні симптоми та ознаки туберкульозу травного тракту](#bookmark10)  [10](#bookmark10)

[Таблиця **3** Каскад: діагноз абдомінального туберкульозу 12](#bookmark13)

[Таблиця **4** Клінічна та лабораторна картина перитонеального туберкульозу 14](#bookmark15)

[Таблиця **5** Кореляція між реакцією на ППД (мм) та категоріями ризику пацієнта 20](#bookmark25)

[Таблиця **6** Диференціальний діагноз між низьким СААГ < 11 г/л та ексудативним](#bookmark30)  [асцитом 22](#bookmark30)

[Таблиця **7** Ознаки хвороби Крона проти ознак кишкового туберкульозу 23](#bookmark33)

[Таблиця **8** Рекомендовані режими проведення терапії при неускладненому КТБ 25](#bookmark37)

[Таблиця **9** Протитуберкульозні препарати 25](#bookmark38)

[Таблиця **10** Схема дозувань ВООЗ для укороченої терапії МЛС-ТБ 27](#bookmark41)

[Таблиця **11** Абдомінальний туберкульоз і хірургія 30](#bookmark47)

[Таблиця **12** Скорочення, що використовуються у цих практичних рекомендаціях ВГО 30](#bookmark49)

**Список рисунків**

[Рис. **1** Природний розвиток туберкульозної інфекції 9](#bookmark8)

[Рис. **2** Алгоритм ведення ХК, як порівняти з КТБ 29](#bookmark44)

[Рис. **3** Алгоритм ведення ексудативного асциту 30](#bookmark45)

**1 Вступ**

«Діарея у людини, хворої на фтизу — смертельна ознака.»

— Hippocrates, *Aphorisms* 5.14

«Неможливо діагностувати абдомінальний туберкульоз з будь-яким ступенем впевненості, тому що ця хвороба імітує багато інших абдомінальних станів, а гістологічне підтвердження може бути рівнозначним.»

— Joseph Walsh, Праці Національної Асоціації з Вивчення та Профілактики Туберкульозу 1909; 5:217-22

Туберкульоз (ТБ) — це інфекційне захворювання, яке спричиняється Mycobacterium tuberculosis, що зазвичай проявляється легеневим ТБ. ТБ — дев'ята за частотою причина смерті в усьому світі та провідна причина смерті, спричиненої єдиним інфекційним агентом, з рейтингом вище, ніж у вірусу імунодефіциту людини/синдрому набутого імунодефіциту (ВІЛ/СНІД).

У 2017 році, у 10 мільйонів людей розвинувся ТБ і 1.6 мільйонів померли від нього, зокрема 0.3 мільйона серед людей з ВІЛ — ТБ є провідною причиною смерті у ВІЛ-позитивних пацієнтів [[1]](#bookmark52).

* Приблизно чверть населення Землі має латентний ТБ.
* У людей, інфікованих бактерією ТБ, є 5-15%-ний ризик протягом життя захворіти на ТБ. Однак, особи зі скомпрометованою імунною системою, як то люди, які живуть з ВІЛ, страждають на мальнутрицію, діабет, отримують імуносупресивні препарати і люди, які вживають тютюн, мають набагато більший ризик захворіти.
* Туберкульоз із мультилікарською стійкістю (МЛС-ТБ) продовжує залишатися проблемою охорони здоров'я та загрозою для здоров'я. Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) визначила наявність 558,000 нових пацієнтів з резистентністю до рифампіцину — найефективнішого препарату першої лінії — серед яких 82% мали МЛС-ТБ.
* Частота ТБ у всьому світі зменшується приблизно на 2% на рік.
* Приблизно 60 мільйонів життів було врятовано завдяки діагностиці та лікуванню ТБ у період з 2000 до 2019 року [[1]](#bookmark52).

Абдомінальний туберкульоз, як порівняти з легеневим, зустрічається відносно рідко. Шлунково-кишкова форма становить до 2.5% позалегеневих випадків ТБ у США [[2]](#bookmark53).

* Ураження лімфатичних вузлів — це найчастіший прояв позалегеневого туберкульозу (УЛТБ), як у осіб з ВІЛ-інфекцією, так і у ВІЛ-серонегативних пацієнтів.
* Плевральний ТБ становить приблизно 20% всіх випадків УЛТБ.
* Урогенітальний ТБ становить 10-15% всіх випадків УЛТБ у США.

Рання діагностика залишається складною через неспецифічні клінічні прояви ТБ, які можуть імітувати інші захворювання шлунково-кишкового тракту і можуть варіювати від гострої до хронічної картини в регіонах, ендемічних за ТБ. У

той час, як у деяких випадках зазначається ефект протитуберкульозного лікування, в інших можуть розвинутися хірургічні проблеми, такі як стриктури, обструкція, фістули або перфорації, які зроблять необхідним оперативне втручання.

ВІЛ-інфекція є головним чинником ризику розвитку ТБ, і перитонеальний туберкульоз стає справжнім викликом медикам у імунокомпрометованих пацієнтів через свої приховані та неспецифічні симптоми.

Хоча уражатися можуть будь-які відділи кишечника, найчастіше в туберкульозний процес залучаються ілеоцекальна ділянка, здухвинна та ободова кишка. Найчастіше туберкульоз спостерігається в ілеоцекальній ділянці. Поясненням цього є висока щільність лімфоїдної тканини в цій ділянці, уповільнення кишкового транзиту і низька концентрація жовчних кислот [[3]](#bookmark54).

Про туберкульозний перитоніт необхідно пам'ятати у всіх випадках незрозумілого ексудативного асциту. Іншими місцями розвитку абдомінальної туберкульозної інфекції є селезінка, печінка та лімфатичні вузли [[3](#bookmark54)-[6]](#bookmark57).

**1.1 Про каскади ВГО**

**Каскади ВГО: ієрархічний набір діагностичних, терапевтичних варіантів і варіантів ведення для боротьби з ризиком і хворобами, ранжований за доступними ресурсами**

Практичні рекомендації та каскади Всесвітньої Гастроентерологічної Організації (ВГО) призначені для висвітлення відповідних, контекст-чутливих і ресурсочутливих варіантів ведення пацієнтів у всіх географічних областях, незалежно від того, чи вони є «розвиненими», «наполовину розвиненими» або «такими, що розвиваються». Каскади ВГО контекст-чутливі, і контекст не обов'язково зумовлений лише доступністю ресурсів.

Каскадні варіанти, представлені тут як для діагностики, так і для ведення шлунково-кишкового туберкульозу, є ключовою ланкою і є найважливішою частиною цього документа. Особливо виділяються категорії «золотого стандарту», помірних і низьких ресурсів.

«Каскади для діагностики шлунково-кишкового ТБ» див. у Розділі 3.1 нижче.

**1.2 Визначення**

* Абдомінальний ТБ: ТБ шлунково-кишкового тракту і будь-якого іншого органу в черевній порожнині, за винятком туберкульозу стравоходу.
* Кишковий ТБ: неперитонеальний ТБ шлунково-кишкового тракту.
* Перитонеальний ТБ: туберкульоз очеревини.

**1.3 Епідеміологія**

Таблиця 1 Оцінка епідеміологічного навантаження туберкульозом у 2017 році

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | **Смертність від ТБ, точна оцінка (х 1000)** | |  | **Частота ТБ,**  **точна оцінка (х 1000)** | | **Частота МЛС/РР-ТБ**  **(х 1000)** |
| **Регіон** | **Населення**  **(х 1 мільйон)** | **ВІЛ-негативні** | **ВІЛ-позитивні** | **Усього** | **ВІЛ-позитивні** |
| Високий ТБ \* | 4760 | 1110 | 247 |  | 8720 | 766 |  |
| Африка | 1047 | 413 | 252 |  | 2480 | 663 | 90 |
| Америка | 1006 | 18 | 6 |  | 282 | 30 | 11 |
| Східне Середземномор'я | 682 | 89 | 3 |  | 771 | 9.8 | 41 |
| Європа | 920 | 24 | 5 |  | 273 | 33 | 109 |
| Південно-Східна Азія | 1968 | 638 | 28 |  | 4440 | 152 | 192 |
| Західна частина Тихого океану | 1901 | 92 | 5 |  | 1800 | 31 | 114 |
| *Увесь світ* | 7523 | 1270 | 300 |  | 10000 | 920 | 558 |

ВІЛ, вірус імунодефіциту; МЛС, мультилікарська стійкість; РР, рифампіцин-резистентний; ТБ, туберкульоз.

\* «Високий ТБ»: 30 країн з високим навантаженням ТБ, відповідно до Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (Ангола, Бангладеш, Бразилія, Китай, КНДР, ДР Конго, Ефіопія, Індія, Індонезія, Кенія, Мозамбік, М'янма, Нігерія, Пакистан, Філіппіни, Росія , Таїланд, Танзанія, В'єтнам, Камбоджа, Центральноафриканська республіка, Конго, Лесото, Ліберія, Намібія, Папуа/Нова Гвінея, Сьєрра-Леоне, Замбія, Зімбабве).

Дані по всіх країнах, див. [www.who.int/ТБ/data](http://www.who.int/tb/data) або [https://www.who.int/ТБ/publications/global\_report/gТБr2018\_annex4.pdf?ua=](https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2018_annex4.pdf?ua=1)1

*Джерело:* Всесвітня Організація Охорони Здоров'я, Повідомлення ВООЗ 2018 про туберкульоз у світі [[7]](#bookmark58).

**1.3.1 Повідомлення ВООЗ 2018 про туберкульоз у світі** [[1](#bookmark52)[,7]](#bookmark58)

* ТБ зустрічається у будь-якій частині світу. У 2017 році найбільша кількість нових випадків ТБ виявлялася у Південно-Східній Азії та Західно-Тихоокеанському регіоні, 62% нововиявлених випадків, та в Африканському регіоні – 25% випадків.
* Випадки виявлялися у всіх країнах і вікових групах, але 90% пацієнтів були дорослими (віком ≥ 15 років) та 9% ВІЛ-інфікованими (72% з них у Африці).
* У 2017 році, 87% нових випадків ТБ було виявлено у 30 країнах з високим навантаженням ТБ, з двома третинами у восьми країнах: Індія (27%), Китай (9%), Індонезія (8%), Філіппіни (6%), Пакистан (5%), Нігерія (4%), Бангладеш (4%) та Південна Африка (3%).
* Лише 6% з усіх випадків у світі було виявлено у Європейському регіоні (за класифікацією ВООЗ) (3%) та у регіоні Америк (за класифікацією ВООЗ) (3%).
* Тяжкість національних епідеміологічних навантажень серед країн широко варіює. У 2017 р. у країнах з найвищим доходом зазначалося менш ніж 10 нових випадків на 100 000 населення, у більшості з 30 країн з високим навантаженням туберкульозом – 150-400, і понад 500 випадків було виявлено в деяких країнах, серед них Мозамбік, Філіппіни та Південна Африка.
* Лікарсько-стійкий ТБ зберігає свої кризові риси. Трьома країнами, відповідальними майже за половину всіх світових випадків мультилікарсько-стійкого/рифампіцин-резистентного (МЛУ/РР) ТБ стали: Індія (24%), Китай (13%) і Російська Федерація (10%).
* Глобально, 3.5% нововиявлених пацієнтів з ТБ та 18% раніше пролікованих пацієнтів мають МЛС/РР-ТБ. Найвищі пропорції (> 50% раніше пролікованих пацієнтів) спостерігаються у країнах колишнього СРСР. Серед пацієнтів з МЛС-ТБ у 2017 р., 8.5% (95% довірчий інтервал, від 6.2% до 11%) було розцінено як такі, що мають широкий лікарсько-стійкий ТБ (ШЛС-ТБ).
* У Західних країнах географія захворювання змінюється в основному за рахунок імміграції, ВІЛ і розвитку мультилікарсько-стійких штамів ТБ [[8]](#bookmark59).
* У деяких Західних країнах абдомінальний ТБ переважно «імпортний», а не «домашній».
* Практичні рекомендації Європейської Організації Хвороби Крона та Коліту (ЕССО) вказують, що навіть просте проведення певного часу в країні з високою частотою ТБ вже збільшує ризик зараження для людини [[ ]](#bookmark60).

Частота кишкового ТБ (КТБ) зросла паралельно до загального збільшення поширеності туберкульозу. В одного з п'яти пацієнтів з ТБ у Європейському союзі виявляється позалегеневий туберкульоз [[10]](#bookmark61). За останні кілька десятиліть частота хвороби Крона (ХК) також збільшилася у всьому світі, зокрема в областях, де традиційно захворювання було рідкісним [[11]](#bookmark62).

**1.4 Етіопатогенез і чинники ризику**

Туберкульоз розквітає там, де є бідність і скупченість населення; у 5-15% з майже 1.7 мільярдів людей, інфікованих M. tuberculosis (МТБ), протягом життя розвинеться клінічна картина захворювання ТБ [[12]](#bookmark63).

Імовірність розвитку захворювання на ТБ значно вища серед осіб, інфікованих ВІЛ, а також значно вища у людей, які мають чинники ризику, такі як:

* Інші причини імуносупресії — терапія кортикостероїдами, імуносупресивними препаратами або хіміотерапевтичним лікуванням, яке слідує за застосуванням анти-TNF (ФНП; фактор некрозу пухлини) препаратів або іншого біологічного лікування; постійний амбулаторний перитонеальний діаліз.
* Хронічні виснажливі захворювання – цукровий діабет, гематологічні захворювання, хронічні легеневі стани, особливо силікоз.
* Мальнутриція, злоякісні новоутворення, цироз печінки, алкоголізм.
* Літній вік пацієнтів.
* Ув'язнення і розміщення у спеціальних установах осіб з ризиком розвитку ТБ.
* Подорожі до країн з високою частотою ТБ.

Позалегенева форма захворювання частіше зустрічається у пацієнтів з ВІЛ:

* У всьому світі у 2016 р. 57% зареєстрованих пацієнтів з ТБ мали документовані позитивні результати тестів на ВІЛ, як порівняти з 55% у 2015 р. В Африканському регіоні ВООЗ, де спостерігається найвище навантаження ВІЛ-

асоційованого ТБ, 82% пацієнтів з ТБ мали документовані позитивні результати тестів на ВІЛ (81% у 2015 р.) [[12]](#bookmark63).

* Діагноз туберкульозу може на кілька місяців випереджати діагноз СНІД; у пацієнтів зі СНІД туберкульоз часто дисемінує, швидко прогресує та пов'язаний з високим рівнем смертності [[14]](#bookmark65).

Абдомінальний туберкульоз може розвиватися через:

* Реактивацію прихованого первинного вогнища у шлунково-кишковому тракті:

— Що виходить шляхом гематогенного поширення з легеневого осередку, що утворився під час первинного зараження у дитинстві.

— Або утвореного через потрапляння через проковтування бацили, перенесеної потім макрофагами по лімфатичній системі до брижових лімфатичних вузлів, де вона зберігається у «сплячому» стані.

* Потрапляння бацили всередину шлунково-кишкового тракту з активного легеневого вогнища.
* Гематогенне поширення з активних туберкульозних осередків у інших органах.
* Пряме поширення з прилеглих органів.
* Вживання інфікованого молока:

— Звичка пити непастеризоване молоко, особливо дітьми, які працюють пастухами в деяких частинах світу, наприклад у високогірних районах Пакистану та інших областей Центральної Азії, є причиною абдомінального ТБ.

— Ця звичка рідко є причиною інфікування в розвинених Західних країнах завдяки зникненню коров'ячого туберкульозу, пастеризації молока та загальноприйнятій практиці його кип'ятіння перед вживанням.

Реактивація латентного вогнища ТБ може бути спровокована імунною супресією, спричиненою літнім віком, інфекцією ВІЛ/СНІД, анти-TNF терапією, виснаженням, втратою ваги, алкоголізмом, діабетом, хронічною нирковою недостатністю та іншими станами [[12](#bookmark63)[,14](#bookmark65)[,15]](#bookmark66).

**2 Клінічна картина**

**2.1 Локалізація**

*Легеневий ТБ.* Більшість випадків ТБ – легенева форма (Рис. 1). Серед пацієнтів з позалегеневим ТБ лише у 15-20% є супутній активний легеневий туберкульоз [[8]](#bookmark59). У цих практичних рекомендаціях легеневий туберкульоз не розглядається.

*Позалегеневий ТБ.* Позалегеневий ТБ може мати таку локалізацію: гортань, лімфатичні вузли, плевра, мозок, нирки, кістки та суглоби, очеревина і кишечник, мозкові оболонки, шкіра та перикард. Клініцисти продовжують спостерігати нові випадки після активізації захворюваності на туберкульоз, яка почалася з середини 1980-х років у багатьох країнах. Найчастіше позалегеневий ТБ виявляється у ВІЛ-інфікованих та інших осіб з імуносупресією, а також у маленьких дітей. У цих практичних рекомендаціях позалегеневий ТБ, крім абдомінального ТБ, не розглядається.

*Міліарний ТБ.* Третя, але рідкісна форма ТБ – це міліарний ТБ; туберкули розносяться потоком крові по всьому тілу. У цих практичних рекомендаціях міліарний туберкульоз не розглядається.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Контакт | ▶ | Немає зараження |
| ▼ |  |  |
| Первинна інфекція | ▶ | Латентний ТБ |
| ▼ |  | ▼ |
| Первинний легеневий ТБ |  | Реактивація ТБ |
| ▼ |  | ▼ |
| Прогресуючий первинний ТБ  — Міліарний  — Легеневий  — Позалегеневий | | |

Рис. **1** Природний розвиток туберкульозної інфекції

*Абдомінальний ТБ.* Туберкульоз може залучати будь-яку частину шлунково-кишкового тракту, від ротової порожнини до анусу (49%), очеревину (42%), брижові лімфатичні вузли (4%), та внутрішні органи, у тому числі печінку та панкреатобіліарну систему (5%) [[13](#bookmark64)[,16]](#bookmark67). Найбільш часто ураженою ділянкою при кишковому ТБ є ілеоцекальна ділянка, за нею слідують здухвинна кишка і худа кишка.

* Абдомінальний ТБ – це переважно хвороба молодих дорослих.
* На підставі дослідження великої кількості випадків видно, що туберкульоз шлунково-кишкового тракту локалізується у верхніх відділах 8.5%, у тонкому кишечнику у 33.8%, у товстому кишечнику у 22.3%, в очеревині у 30.7% та у печінці у 14.6% випадків [[17]](#bookmark68).

**2.2 Симптоми та фізикальні ознаки**

Симптоми та ознаки шлунково-кишкового і перитонеального туберкульозу неспецифічні, і діагноз може бути пропущений або встановлений із запізненням, що призводить до підвищення захворюваності та смертності.

Більшість пацієнтів з абдомінальним туберкульозом звертаються щодо симптомів, які турбують їх у термін від 1 місяця до 1 року. Такі пацієнти можуть скаржитися на біль у животі, виснаження, зниження ваги тіла, втрату апетиту, лихоманку, діарею, запори, ректальну кровотечу та набряки [[18]](#bookmark69). Симптоми зазвичай середньої інтенсивності.

Наявність супутнього легеневого ТБ значно підвищує частоту лихоманки та нічних потів, втрати ваги та легеневої симптоматики.

ТБ може асоціюватися з безліччю імуноопосередкованих проявів, таких як вузлувата еритема, індуративна еритема, реактивний артрит (хвороба Понсе) та увеїт, які можуть збігатися з позакишковими проявами хвороби Крона[[19](#bookmark70)-[22]](#bookmark71).

Таблиця **2** Клінічні симптоми та ознаки туберкульозу шлунково-кишкового тракту [[14](#bookmark65)[,15](#bookmark66)[,17]](#bookmark68)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ділянка** | **Тип** | **Симптоми й ознаки** |
| Тонкий кишечник | Виразковий | Діарея, мальабсорбція  Системні симптоми ТБ інфекції |
|  | Стриктурний | Обструкція |
| Товстий кишечник | Виразковий | Ректальна кровотеча |
| Гіпертрофічний | Пухлина, обструкція |
|  |  |  |
| Перитонеальний | Асцитичний | Асцит, абдомінальний біль, розтяг живота, лихоманка, системні симптоми ТБ інфекції |
|  | Адгезивний | Обструкція |
|  |  |  |
| Лімфатичні вузли |  | Пухлина, абдомінальний біль, лихоманка, системні симптоми |
|  |  |  |
| Печінка |  | Гарячка, нездужання, втрата ваги, жовтяниця, абдомінальний біль та гепатомегалія |
|  |  |  |
| Підшлункова залоза |  | Епігастральний біль, лихоманка та втрата ваги, жовтяниця, шлунково-кишкова кровотеча |

Фізикальне обстеження може виявити блідість шкірних покривів, асцит або набряк черевної стінки, генералізовану напруженість черевної стінки та підвищену чутливість, особливо у правій здухвинній ямці. У пацієнтів може зазначатися гепатомегалія та утворення в черевній порожнині через залучення печінки, збільшені лімфатичні вузли, спаяні петлі кишечника, або холодний абсцес [[13]](#bookmark64).

Симптоми та ознаки абдомінального ТБ неспецифічні та можуть збігатися з симптомами ХК та іншої шлунково-кишкової патології. ТБ можна сплутати з раковими пухлинами відповідних ділянок тіла. Кишковий ТБ часто виявляється у безсимптомних пацієнтів, яким з інших причин проводиться колоноскопія.

Найчастіший симптом – це біль (приблизно у 85% пацієнтів), втрата ваги (у 66%), гарячка (у 35-50%) та діарея (у 20% пацієнтів).

* Системні прояви, такі як субфебрильна лихоманка, підвищення температури тіла вечорами, летаргія, нездужання, нічні поти і втрата ваги можуть бути виявлені у 30% пацієнтів. Найчастіше вони виявляються при асцитичному типі туберкульозного перитоніту та виразкових ураженнях кишківника.
* Абдомінальна чутливість має місце у більшості пацієнтів, а утворення у черевній порожнині, зазвичай, у правому нижньому квадранті – у 25-50% пацієнтів.
* Мальабсорбція може спостерігатися у 21-75% випадків [[4]](#bookmark55).
* Гострий живіт: у країнах, що розвиваються, позалегеневий (абдомінальний) ТБ часто може проявлятися у вигляді гострого живота при таких хірургічних станах, як перфорації та обструкції кишки [[4]](#bookmark55).
* Асцит може бути спричинений перитонеальним туберкульозом, або він може бути наслідком захворювань печінки, злоякісних утворень, серцевих захворювань, нирок або інфекційних хвороб [[23]](#bookmark72).
* При перитонеальному ТБ з асцитом чутливість і м'язовий захист можуть бути менш вираженими, як порівняти з піогенним перитонітом з перфорацією.
* Абдомінальний кокон – це рідкісна форма абдомінального туберкульозу, що характеризується формуванням фіброзного мембраноподібного мішка навколо петель тонкого кишечника. Для лікування деяким пацієнтам буває достатньо застосування протитуберкульозної терапії (ЗТТ), а хворим, що не відповіли на неї, потрібне хірургічне лікування [[24]](#bookmark73).
* Аноректальний ТБ може бути у вигляді стриктури, фістули або анальної тріщини.
* Шлунковий ТБ може імітувати виразку або карциному, або може проявлятися у вигляді перфорації або обструкції на виході зі шлунка. Найчастіше він представлений фістулами в слизовій оболонці антрального відділу, як порівняти з тілом шлунка, і досить часто – як стеноз воротаря.
* Дуоденальний ТБ: у пацієнтів часто проявляються симптоми обструкції через стриктури просвіту кишки [25], а в анамнезі є історія диспепсії. Однак, зустрічається інфільтрація підслизового шару без явного некрозу лімфатичних вузлів (НЛВ).
* Травний ТБ: рідкісний; конституційні симптоми, дисфагія, одинофагія, дискомфорт за грудиною, біль [18]; можна сплутати зі злоякісними пухлинами відповідних ділянок.
* Ілеоцекальний і тонкокишковий ТБ може презентувати себе такими ускладненнями як кишкова обструкція, іноді фістулами в здухвинну кишку або сечовий міхур, перфорацією або мальабсорбцією, особливо за наявності стриктури.
* Ректальний ТБ: найчастіший симптом – кров'яний стілець, за ним йдуть конституційні симптоми та запор; при дослідженні може бути виявлена стриктура анусу з фокальними ділянками глибокої виразки.
* Печінковий ТБ зазвичай прихований і має неспецифічні симптоми. Пацієнт може звернутися зі скаргами на затяжне захворювання, що часто супроводжується лихоманкою, нездужанням, втратою ваги, жовтяницею, абдомінальним болем і гепатомегалією. Залучення печінки може виявлятися у формі гранулематозної хвороби або як частина міліарного туберкульозного ураження, або локалізованого ураження печінки, вираженого у вигляді локального абсцесу. Залучення біліарного тракту може бути зумовлено наявністю збільшених туберкульозних лімфатичних вузлів, або запальних стриктур, і може спричинити обструктивну жовтяницю.
* Печінка зазвичай нечутлива при перкусії або пальпації.
* У деяких випадках може спостерігатися спленомегалія.
* Такі пацієнти зазвичай анемічні.
* Може бути помірна жовтяниця, яка згодом може посилитися.
  + ТБ підшлункової залози найчастіше зустрічається у жінок.
* Може проявлятися болями в епігастрії, лихоманкою і втратою ваги; жовтяниця необов'язкова.
* Інші клінічні варіанти охоплюють: гострий або хронічний панкреатит і шлунково-кишкову кровотечу, вторинну до тромбозу

селезінкової або портальної вени.

— Підозра на нього може виникати у молодих пацієнтів з утворенням в ділянці підшлункової залози або лімфатичними вузлами зі зниженою щільністю в перипанкреатичній ділянці, особливо якщо в клінічній картині є гарячка без жовтяниці, і якщо ці пацієнти проживають в ендемічній по ТБ місцевості або мали контакт з ТБ у минулому.

**ТБ завжди має враховуватися при диференціальному діагнозі незвичайних проявів з боку шлунково-кишкового тракту, особливо у високоендемічних за ТБ районах.**

*Джерела:* [[4](#bookmark55)[,17](#bookmark68)[,18](#bookmark69)[,23]](#bookmark72) та інші посилання, згадані у тексті вище.

**3 Діагноз**

**3.1 Каскади для діагностики шлунково-кишкового ТБ**

Каскади контекст-чутливих ф ресурс-чутливих варіантів/альтернатив для країн та регіонів з різними рівнями ресурсів і доступності, та з різними культурними й епідеміологічними особливостями.

Таблиця **3** Каскад: діагноз абдомінального туберкульозу

|  |  |
| --- | --- |
| **Рівень ресурсів** | **Діагностичні варіанти** |
| Високий | * + Оцінка клінічного ризику   + Рентгенографія грудної клітини   + Мікроскопічне дослідження мазка мокротиння на кислотостійкі мікроорганізми   + УЗД органів черевної порожнини   + ЕУЗД з ТГА або ТГБ   + Ендоскопія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (при підозрі на туберкульоз верхніх відділів шлунково-кишкового тракту)   + Рентгенівське дослідження черевної порожнини, стоячи і лежачи (обструкція)   + КТ черевної порожнини (з внутрішньовенним і негативним оральним контрастом)   + Аналіз вивільнення інтерферону-гамма (IGRA)   + Ілеоколоноскопія та ентероскопія   + Ендоскопічна біопсія для гістопатології, посіву, ТБ ПЛР і визначення резистентності MTB до рифампіцину GeneXpert   + Асцитична рідина на кількість лейкоцитів, лейкоцитарну формулу, загальний білок, альбумін, культуру, ПЛР і GeneXpert та рівень аденозин деамінази   + Лапароскопія та біопсія |
| Середній | * + Оцінка клінічного ризику   + Рентгенографія грудної клітини   + Мікроскопічне дослідження мазка мокротиння на кислотостійкі мікроорганізми   + УЗД органів черевної порожнини |

|  |  |
| --- | --- |
|  | * + Рентгенівське дослідження черевної порожнини, стоячи і лежачи (обструкція)   + КТ черевної порожнини (з внутрішньовенним і негативним оральним контрастом)   + Колоноскопія   + Ендоскопічна біопсія для гістопатології   + Асцитична рідина на число лейкоцитів, лейкоцитарну формулу, загальний білок, альбумін, посів культури   + Рівень аденозин деамінази   + Лапароскопія та біопсія |
| Обмежений | * + Оцінка клінічного ризику   + Шкірна проба з очищеним білковим дериватом (ППД, PPD)   + Рентгенографія грудної клітини   + Мікроскопічне дослідження мазка мокротиння на кислотостійкі мікроорганізми   + УЗД органів черевної порожнини   + Дослідження з барієвим контрастом   + Рентгенівське дослідження черевної порожнини, стоячи і лежачи (обструкція)   + Асцитична рідина на число лейкоцитів, лейкоцитарну формулу, загальний білок, альбумін |

IGRA, аналіз на вивільнення інтерферону-гамма; ШКТ, шлунково-кишковий тракт; КТ, комп'ютерна томографія; МТБ, Mycobacterium tuberculosis; ППД, очищений білковий дериват; ПЛР, полімеразна ланцюгова реакція; ТГА, тонкоголкова аспірація; ТГБ, тонкоголкова біопсія; ЕУЗД, ендоскопічне ультразвукове дослідження.

Наразі немає золотого стандарту для діагностики латентної ТБ інфекції та раннього виявлення активного ТБ; відповідно, немає жодного єдиного адекватного тесту для діагностики абдомінального туберкульозу у всіх пацієнтів. Абдомінальний ТБ у пацієнтів без ВІЛ-інфекції залишається постійною діагностичною дилемою, яка потребує високого індексу клінічної підозри [[16]](#bookmark67).

Абдомінальний ТБ завжди має враховуватися при диференціальному діагнозі при гострому животі або хронічних болях у животі в ендемічних областях [4] та у специфічних ситуаціях у розвинених країнах, наприклад, у пацієнтів з ВІЛ та у пацієнтів, які отримують терапію імуносупресивними або біологічними препаратами.

Остаточний діагноз шлунково-кишкового ТБ може бути виставлений за наявності будь-якого з таких чотирьох критеріїв [[26]](#bookmark75):

* Тканинна культура (біоптат зі здухвинної кишки, лімфатичні вузли) позитивна на M. tuberculosis
* Гістологічна картина типової кислотостійкої бактерії (КСБ)
* Гістологічні докази казеозної гранульоми
* Аналіз біоптату на ТБ за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР)/аналіз на резистентність до рифампіцину GeneXpert.

Перитонеальний ТБ має розглядатися при диференціальному діагнозі при ексудативному асциті (білок> 2.5 гр/дл) з переважанням лімфоцитів і/або сироватково-асцитичному альбуміновому градієнті <1.1 мг/дл. Рівень аденозин

деамінази підвищений. Золотим стандартом для встановлення діагнозу залишається мікробіологічне або патологоанатомічне підтвердження [[27]](#bookmark76).

Діагноз кишкового ТБ [28] має ґрунтуватися на:

* Оцінці гістопатологічного дослідження мінімум восьми зразків, отриманих при колоноскопії.
* Дослідженні та посіви тканинних зразків на кислотостійкі бактерії (КСБ) - будь-який позитивний результат має діагностичну цінність; проте негативний результат не виключає діагноз кишкового ТБ.
* Рекомендована ПЛР оцінка тканин; позитивний результат має велике значення.
* Дослідження може бути виконане ретроспективно на раніше отриманих і збережених зразках.
* Негативний результат не відкидає діагноз кишкового ТБ.
  + Позитивний тест ППД (з очищеним білковим дериватом) і позитивний тест на вивільнення інтерферону-гамма (IGRA).
* Позитивний ППД - це частий результат у країнах, що розвиваються; виявляється також при хворобі Крона та інших причинах асциту.
* Тести на ППД або IGRA застосовують у країнах з високими ресурсами виявлення контакту з туберкульозом в анамнезі.
* Тести на ППД або IGRA не можуть бути використані для встановлення діагнозу абдомінального ТБ, особливо в країнах, що розвиваються, там, де спостерігається висока захворюваність ТБ і проводиться вакцинація бацилою Кальметта-Герена (БЦЖ).

**3.2 Обстеження**

Незважаючи на прогрес у діагностичних методах, значна частина випадків ТБ, повідомлених у Всесвітню Організацію Охорони Здоров'я, діагностується клінічно більшою мірою, ніж на підставі бактеріологічного підтвердження, що зумовлено відсутністю фінансування або відсутністю місцевих фахівців-експертів. У 2016 р. менше 60% випадків легеневого туберкульозу, повідомлених у ВООЗ, було підтверджено бактеріологічно [[12]](#bookmark63).

Таблиця 4 Клінічні та лабораторні ознаки перитонеального туберкульозу [[27](#bookmark76)[,29]](#bookmark78)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клінічні ознаки** |  | **Частота (%)** |
| Системні симптоми | Лихоманка | 59 |
|  | Втрата ваги | 61 |
|  |  |  |
| Абдомінальні симптоми | Абдомінальний біль | 64.5 |
|  | Діарея | Up to 21 |
|  | Чутливість черевної стінки | 47.7 |
|  |  |  |
| Прояви | Асцит | 73 |
|  | Утворення у черевній порожнині | 6-40 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лабораторні ознаки** |  | **Чутливість (%)** |
| Позитивний шкірний тест з ППД |  | 38 |
|  |  |  |
| Патологія при рентгенографії грудної клітки |  | 19-83 |
|  |  |  |
| Асцитична рідина | Білок> 3 гр% | 84-100 |
|  | Переважання лімфоцитів | 68 |
|  | АДА | Up to 100 |
|  | Мазок на КСБ | 3 |
|  | Посів | 35 |
|  | Аналіз на інтерферон-гамма | 93 |
| ПЛР в асцитичній рідині |  | 93 |

АДА, аденозин деаміназа; КСБ, кислотостійкі бактерії; ППД, очищений білковий дериват.

3.2.1 Стандартні лабораторні тести

Стандартні лабораторні тести показують наявність помірної анемії та підвищення швидкості осідання еритроцитів у 50-80% пацієнтів. Лейкоцитарна формула звичайно не змінена [[18]](#bookmark69).

3.2.2 Радіологія

Комп'ютерна томографія (КТ) з оральним контрастом – це найкорисніший спосіб візуалізації для оцінки внутрішньокишкової та позакишкової патології. КТ може показати локалізацію і поширеність запального процесу та залучення кишечника, брижі, очеревини, лімфатичних вузлів і солідних органів, а також наявність ретроперитонеального ураження [[17](#bookmark68)[,18](#bookmark69)[,30]](#bookmark79). КТ може дати змогу провести диференціальний діагноз між карциноматозним асцитом і перитонеальним туберкульозом. Наявність некротизованих лімфатичних вузлів є діагностичною ознакою діагнозу перитонеального туберкульозу. Якщо існує можливість її застосувати, то КТ ентерографія здатна виявити і скласти схему залученого тонкого кишечника.

*Ультразвук.* Ендоскопічне ультразвукове дослідження (ЕУЗД) може допомогти в отриманні зображень різних пошкоджень поблизу просвіту шлунково-кишкового тракту, а також при використанні тонкої голки під контролем ЕУЗД можливий забір аспірату або біоптату [[[31]](#bookmark80). Може бути зроблена прицільна біопсія з лімфатичних вузлів, печінки і підшлункової залози [[32]](#bookmark81). ЕУЗД – ефективний візуальний метод для діагностики перитонеального туберкульозу [[18]](#bookmark69).

Магнітно-резонансне дослідження (МРД) не може виявити дрібні кальцифікати всередині вузлів або утворень, та не здатне допомогти у диференціальному діагнозі між хворобою Крона і кишковим ТБ.

Рентгенівське дослідження грудної клітки.Негативні результати при рентгенографії грудної клітки виключають наявність абдомінального ТБ.

3.2.3 Ендоскопія

Ендоскопія з біопсією може бути корисною для діагностики кишкового ТБ, якщо ділянка ураженої кишки знаходиться в зоні досяжності гнучкого ендоскопа. Нерідко про захворювання не підозрюють доти, доки не діагностують його під час хірургічної операції [[8].](#bookmark59). Подвійна балонна ентероскопія може бути корисною для проведення біопсій. У разі дуоденального інфільтрату без чітких виразок проведення поліпектомії після перев'язування дає можливість отримання кращого біопсійного матеріалу [[25]](#bookmark74).

* Швидкий діагноз кишкового ТБ можливий за умови наявності в біопсійному матеріалі кислотостійких бактерій або казеозних гранульом.
* При перитонеальному туберкульозі ендоскопія має проводитися для виключення первинного раку шлунково-кишкового тракту (карциноматозний асцит).
* Ентероскопія та капсульна ендоскопія можуть бути використані для обстеження тонкого кишечника. У пацієнтів з підозрою на стриктури капсульну ендоскопію слід уникати.

3.2.4 Лапароскопія

Лапароскопія з біопсією використовується для діагностики перитонеального ТБ, та її роль при кишковому ТБ менш зрозуміла [[17]](#bookmark68). Лапароскопія з прицільною біопсією дає змогу швидко встановити специфічний діагноз [[8]](#bookmark59).

* Діагностичні лапароскопічні знахідки можуть охоплювати: потовщення очеревини, асцит, білуваті вузлики, лімфатичні вузли, фіброзні накладання і гепатомегалію.
* Обгортання кишки жировою тканиною є незвичайним для кишкового ТБ [33,34], і може свідчити на користь діагнозу хвороби Крона.

3.2.5 Патологічна анатомія

Результати біопсій показують наявність кислотостійких бактерій або казеозних гранульом у разі ТБ, але у забарвленні мазків на кислотостійкі бактерії відсутня чутливість і специфічність. Диференціальний діагноз між хворобою Крона (ХК) та ТБ ніколи не буває простим, і, хоч і рідко, ці два захворювання можуть співіснувати, особливо під час проведення біологічної терапії.

Встановити діагноз кишкового ТБ за допомогою ендоскопії та біопсії слизової оболонки складно, оскільки захворювання протікає у підслизовому шарі та діагностичні можливості залишають бажати кращого (наявність КСБ, позитивна ТБ ПЛР, казеозні гранульоми або позитивний посів на ТБ). Pulimood та інші описали певну кількість гістологічних ознак у зразках біопсії слизової оболонки, які, за відсутності кислотостійких бактерій та казеозного гранулематозного запалення, становлять діагностичну цінність при кишковому ТБ [[35](#bookmark84)-[37]](#bookmark85). Вони охоплюють гранульоми, що зливаються, множинні гранульоми в ділянці проведення біопсії, великі за розмірами гранульоми, стрічки епітеліоїдних гістіоцитів, вистилаючі виразки, підслизові гранульоми і непропорційне

підслизове запалення — тобто запалення в підслизовому шарі, яке значно перевищує запалення слизової оболонки.

Гістопатологічні знахідки можуть охоплючати неспецифічні запальні зміни:

* Тканина для гістопатологічного дослідження може бути отримана під час хірургічної операції, колоноскопії, біопсії під контролем КТ або ультразвуку, лапароскопії та ендоскопії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.
* Туберкульоз — це хронічне гранулематозне запальне захворювання, але в конкретному зразку тканини гранульоми можуть бути відсутніми.
* Кишкові ушкодження можуть бути виразковими (60%), гіпертрофічними (10%) та виразково-гіпертрофічними (30%) [[13]](#bookmark64).
* Якщо ступінь підозри на туберкульоз високий, матеріал має бути відправлений на мікробіологічний аналіз [31] і молекулярне дослідження.

Мікроскопічне дослідження мазка на кислотостійкі мікроорганізми містить бактеріологічне дослідження біологічних рідин пацієнта з підозрою на абдомінальний ТБ.

* У більшості наукових праць повідомляється про високий відсоток негативних результатів досліджень мокротиння, сечі та асцитичної рідини. Імовірність позитивного результату досліджень мазка зростає пропорційно кількості взятих зразків [[4]](#bookmark55).
* Техніка була розроблена більше ніж 100 років тому, коли зразки мокротиння досліджувалися під мікроскопом для виявлення бактерій. За визначенням, наразі рекомендованими ВООЗ, для встановлення діагнозу легеневого ТБ потрібен один позитивний результат дослідження мазка.
* Забарвлення калу на КСБ не рекомендується, оскільки наявність співіснуючих не-ТБ бактерій може дати хибнопозитивний результат на кишковий ТБ.

3.2.6 Мікробіологія

Методи, засновані на вивченні культури,наразі є референтним стандартом. Їхнє проведення вимагає наявності досить добре оснащеної лабораторії; посів біопсійного матеріалу на MТБ займає тривалий час (від 3-8 тижнів до 12 тижнів для отримання результату) [12], і результати часто виявляються негативними (точність варіює від 25% до 35% [17] і навіть менше у деяких дослідженнях).

3.2.7 Результати серологічного дослідження

*Швидкі молекулярні випробування.* Єдиним швидким тестом для діагностики ТБ, рекомендованим ВООЗ, є Xpert® MTB/RIF assay (Cepheid, Sunnyvale, California, USA).

* Він може забезпечити отримання результатів протягом 2 годин, і спочатку був рекомендований (2010 р.) для діагностики легеневого ТБ у дорослих.З 2013 р. він також рекомендується для застосування у дітей та для діагностики специфічних форм позалегеневого ТБ.Точність тесту значно перевищує точність мікроскопічного дослідження мокротиння [[12]](#bookmark63).
* При діагностиці абдомінального ТБ, як повідомляється в індійській оглядовій статті з дослідження у Делі пацієнтів з кишковим ТБ, зазначено низьку чутливість методу: лише у трьох з 37 пацієнтів (8%) був позитивний результат Xpert. При перитонеальному ТБ, як повідомляється у двох роботах,

чутливість Xpert також була низькою - тільки 12 з 67 підозрілих випадків (17.9%) в одному дослідженні та чотири з 21 (19%) випадки в іншому були позитивні при використанні Xpert [[38]](#bookmark86).

* Проведений у 2015 році метааналіз 36 досліджень показав, що Xpert має високий рівень специфічності, але обмежену чутливість при виявленні позалегеневого ТБ (ПЛТБ). Позитивні результати тесту Xpert можуть бути використані для швидкої ідентифікації випадків ПЛТБ, але негативний результат не дає повної впевненості у відсутності захворювання [[39]](#bookmark87).
* Дослідження 2018 року, у якому аналізувався GeneXpert MTB/RIF для діагностики абдомінального туберкульозу (дані 21 пацієнта), показало, що чутливість GeneXpert склала 28.57%, а його специфічність дорівнювала 0%. Автори зробили висновок, що у їхньому дослідженні GeneXpert продемонстрував слабку чутливість і специфічність у виявленні абдомінального ТБ у зразках асцитичної рідини.

Аналіз вивільнення інтерферон-гамма (IGRA). IGRA заснований на стимуляції клітинної імунної відповіді імунодомінантними антигенами ESAT-6 та CFP10, специфічними до МТБ, і цей аналіз є альтернативою туберкуліновому шкірному тесту.

Варіанти тесту IGRA:

* Тест QuantiFERON-ТВ Gold In-Tube (QFT, Qiagen, Hilden, Germany) на основі цільної крові. Точність цього тесту знижується у пацієнтів, які отримують імуносупресорну терапію [[40]](#bookmark88).
* Тест T-SPOT.ТВ test (пов'язаний з ензимом імуноспот/ELISPOT, Oxford Immunotec, Abingdon, UK), на основі мононуклеарних клітин очищеної периферичної крові.

Різні дослідження підтвердили інформаційну цінність цих тестів у діагностиці ТБ. Поява тестів IGRA може покращити визначення латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ) [[41]](#bookmark89).

Головною перевагою цих тестів є:

* На них не впливає раніше проведена вакцинація БЦЖ.
* Немає перехресної реакції з більшістю нетуберкульозних мікобактерій.
* Аналіз можна провести під час єдиного візиту.

Їхні недоліки:

* Вартість тестів, US$ 100 або більше, може завадити їхньому використанню у країнах з низьким доходом.
* Проведення цих аналізів потребує спеціально обладнаної лабораторії, навченого персоналу та інвазивних процедур.
* IGRA не розрізняє активну та латентну інфекцію ТБ.
* Негативний результат IGRA не відкидає наявність ЛТБІ.
* Тести не можуть передбачити прогресування латентного туберкульозу [[11]](#bookmark62).

Хоча досі складно визначити перевагу між IGRA і туберкуліновим шкірним тестом (ТШТ), на обидва методи негативно впливає імуносупресивна терапія. Відповідно, перед початком імуносупресивної терапії необхідно пам'ятати про проведення скринінгу. Дуже важливо провести його всім пацієнтам перед початком анти-TNF терапії [[40]](#bookmark88).

IGRA може використовуватися як частина оцінки загального ризику для визначення кандидатів на профілактичне лікування (наприклад, імунокомпрометовані особи, діти, люди, які мали тісний контакт з інфікованим і мали недавні контакти) [42], але через перераховані вище недоліки тести IGRA не підходять для проведення великомасштабних скринінгових досліджень, особливо серед дітей.

Визначення рівня інтерферону-гамма в асцитичній рідині може стати технікою для застосування у майбутньому при діагностиці перитонеального ТБ [[27]](#bookmark76).

Європейський Центр Профілактики та Контролю Захворювань (ECDC) опублікував такі рекомендації щодо застосування аналізу вивільнення інтерферону-гамма для діагностики ТБ [[42]](#bookmark90):

* IGRA не має замінювати стандартні діагностичні методи (зокрема мікробіологію, молекулярні дослідження, клінічну й радіологічну оцінку) при діагностиці активного ТБ.
* IGRA не має будь-якої додаткової цінності в більшості клінічних ситуацій, коли застосовується в комбінації зі стандартними методами діагностики активного ТБ.
* Однак, ґрунтуючись на обмежених доказах, у певних клінічних ситуаціях (наприклад, у пацієнтів з позалегеневим ТБ, у пацієнтів з негативними результатами тесту на кислотостійкі бактерії у мокротинні та/або негативним результатом посіву на M. tuberculosis, при діагнозі ТБ у дітей, або при диференціальному діагнозі інфекції з нетуберкульозними мікобактеріями), IGRA можуть надати додаткову інформацію для діагностичної роботи. Негативний результат IGRA не відкидає діагноз активного ТБ.
* На підставі доступних результатів щодо позитивної прогностичної цінності (ППЦ) для оцінки прогресування і враховуючи низьку статистичну значимість та малу кількість проведених досліджень, IGRA може використовуватися як частина оцінки загального ризику для визначення кандидатів на профілактичне лікування (наприклад, імунокомпрометовані особи, діти, люди, які мали тісний контакт з інфікованим і недавно контактували з інфікованим).
* Подібним чином, незважаючи на обмеженість доступних досліджень, висока негативна прогностична цінність (НПЦ) IGRA для оцінки прогресування вказує на те, що в момент тестування та в контексті оцінки загального ризику, прогресування до активного ТБ у здорових імунокомпетентних осіб з негативним результатом IGRA дуже малоймовірне. Отже, IGRA може бути використаний у цьому контексті.
* Слід зазначити, що негативний результат IGRA, особливо у групах ризику та у специфічних ситуаціях, не відкидає діагноз ЛТБІ.

3.2.8 Тест з полімеразною ланцюговою реакцією

*ПЛР.* Аналіз з ПЛР на ТБ на ендоскопічних або хірургічних зразках, отриманих від пацієнтів з КТБ, показав високий рівень точності в діагностиці КТБ, зі специфічністю до 95% та точністю до 82.6% [[17]](#bookmark68).

* Проведений у 2017 р. мета-аналіз показав, що ПЛР на МТБ – це перспективний і високо специфічний діагностичний метод для диференціювання між КТБ та ХК. Однак, негативні результати не виключають КТБ через низьку чутливість тесту [[43]](#bookmark91).
* Тестування з ПЛР асцитичної рідини може бути ефективним при перитонеальному туберкульозі [[29]](#bookmark78).

3.2.9 Туберкуліновий шкірний тест

*ППД.* Очищений білковий дериват (ППД) – це вдосконалена версія туберкулінового шкірного тесту (ТШТ). Він заснований на білкових компонентах фільтратів культури MТБ та застосовується для діагностики (латентної) ТБ інфекції.

* Внутрішньошкірна ін'єкція 0,1 мл ППД має оцінюватися через 48-72 години.
* Якщо перший тест негативний, повторне тестування може бути проведене через 1-3 тижні.
* Дослідження з ППД позитивне приблизно в 70% пацієнтів, але негативний результат виключає наявність захворювання.

Хибно-негативна реакція на ППД може бути вторинною до:

* Цитокінів, ініційованим під час активного захворювання.
* Анергії через інший стан, що спричиняє імунні порушення, наприклад, ВІЛ та інші вірусні інфекції.
* Тяжкого, тобто дисемінованого, ТБ.
* Всієї імуносупресивної терапії.
* Поганого харчування.

Таблиця 5 Кореляція між реакцією на очищений білковий дериват (ППД) у міліметрах і категорією ризику пацієнта [15]

|  |  |
| --- | --- |
| **Реакція** | **Оцінка позитивного тесту з ППД:** |
| 5 мм | * Пацієнти високого ризику |
|  |  |
| 10 мм | * Пацієнти високого ризику * Пацієнти з високою ймовірністю нещодавно перенесеної інфекції * Якщо є будь-який з таких чинників ризику: * Нещодавня імміграція з країн, ендемічних за ТБ * ВІЛ-негативні особи, які використовують внутрішньовенні наркотики * Резиденти шпиталів, будинків інвалідів і літніх людей, тюрем, психіатричних установ, притулків для безпритульних * Працівники охорони здоров'я, лабораторний персонал * Всі діти < 4 років * Будь-яка дитина, яка мала контакт з дорослими, які мають високий ризик ТБ |
|  |  |
| 15 мм | * Населення низького ризику: * Пацієнти, які пройшли тест як частину стандартного скринінгу, без чинників ризику або відомого контакту з інфекцією |

Діагностична цінність шкірного тесту ППД для КТБ невизначена, і на результати впливає частота поширення ТБ досліджуваної популяції [[13](#bookmark64)[,15](#bookmark66)[,17]](#bookmark68)

* Позитивний тест у співтоваристві з високою частотою (> 20 на 100,000/рік) найімовірніше вказує на справжню ТБ інфекцію, але тест може бути хибнопозитивним разом з низькою частотою поширення (<10 на 100,000/рік).
* У тих регіонах світу, де все ще проводиться вакцинація БЦЖ, частота хибнопозитивних результатів ТШТ дуже висока.
* Діагностична цінність також обмежена у пацієнтів з ослабленою імунною відповіддю на момент оцінки результатів тесту з ППД. Це може бути зумовлено:
* ВІЛ інфекцією
* Первинним і дисемінованим ТБ
* Застосуванням кортикостероїдів або імуномодулюючих препаратів

3.2.10 Аденозин деаміназу

Аденозин деаміназа (АДА) – це достовірний ензимний маркер туберкульозного асциту. Показник АДА в інтервалі між 36 та 40 МО/л має високу чутливість (100%) та специфічність (97%) для діагностики перитонеального туберкульозу [[23](#bookmark72)[,44]](#bookmark92).

* Оцінка асцитичної активності АДА - це відносно чутливий і специфічний тест для діагнозу туберкульозного перитоніту - середні показники чутливості та специфічності для діагностики туберкульозного перитоніту були 00.93 (95% CI, 0.89 до 0.95) і 0.96 (95% CI, 0.94 до 0.97), відповідно, у мета-аналізі 16 досліджень [45], і 0.93 та 0.94, відповідно, у дослідженні цих 17 робіт, що включали 1797 пацієнтів [46].
* У країнах, зокрема у групах пацієнтів з високим ризиком, це тестування може замінити собою інвазивні дослідження.
* Аналіз на активність АДА не може бути загальнодоступним у медичних центрах.
* Вимірювання рівня аденозин деамінази в асцитичній рідині – це важливий інструмент у діагностиці туберкульозного перитоніту, зокрема у слабо розвинених регіонах, де може бути недоступна лапароскопія, а ТБ ендемічний [[8]](#bookmark59).

3.2.11 Технології діагностики ТБ, схвалені ВООЗ

**Молекулярне виявлення ТБ та лікарської резистентності**

* Xpert MTB/RIF Ultra для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину в легеневих, позалегеневих і педіатричних зразках (Cepheid, Sunnyvale, California, USA)
* Аналіз лінійних проб для визначення Mycobacterium tuberculosis (МТБ), стійкості до ізоніазиду та рифампіцину в мазку мокротиння на кислотостійкі бактерії або культурах МТБ (FL-LPA) (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany and Nipro, Osaka, Japan)
* Аналіз лінійних проб для визначення стійкості до флуорохінолонів та ін'єкційних препаратів другої лінії (SL-LPA) (Hain Lifescience GmbH)
* ТВ LAMP для виявлення ТБ (Eiken Chemical Co., Ltd., Tokyo, Japan)

**Немолекулярні технології**

* + Alere Determine ТВ-LAM (Alere International Ltd., Galway, lreland) ― для виявлення ТБ у осіб з тяжкими формами ВІЛ-інфекції
  + Аналіз вивільнення інтерферону-гамма (IGRA) для діагностики латентної ТБ інфекції (ЛТБІ) (Oxford Immunotec, Abingdon, UK; Qiagen, Germantown, Maryland, USA)

**Технології, засновані на дослідженні культури у посіві**

* + Комерційні системи рідких культур і швидкого видоутворення
  + Тест фенотипної сприйнятливості до лікарських препаратів на основі культури (DST) з використанням 1%-ї критичної частки в середовищах U,7H10,7H11 і пробірці з індикатором зростання мікобактерій (MGIT)

**Мікроскопія**

• Світлова і світлодіодна мікроскопія (моніторинг діагностики та лікування)[12]

**3.3 Диференціальний діагноз**

3.3.1 Перитонеальний туберкульоз

Диференціальний діагноз ґрунтується на типі ушкодження [[14]](#bookmark65):

* Асцит: причини ексудативного асциту — наприклад, карциноматозний асцит, синдром Бадда-Кіарі
* Туберкули: карциноматоз

Таблиця 6 Диференціальний діагноз між низьким сироватково-асцитичним альбуміновим градієнтом (СААГ) < 11 гр/л та ексудативним асцитом [[23](#bookmark72)[,47]](#bookmark95)

|  |  |
| --- | --- |
| **Злоякісне новоутворення** | **Інфекція** |
| * + Перитонеальний карциноматоз   + Гепатоцелюлярна карцинома   + Мезотеліома   + Метастатична хвороба печінки   + Інші злоякісні новоутворення черевної порожнини | * + Вторинний бактеріальний перитоніт   + Туберкульозний перитоніт   + Хламідії |

3.3.2 Кишковий туберкульоз

Диференціальний діагноз ґрунтується на типі ушкодження [[14]](#bookmark65):

* Виразкове: хвороба Крона, виразковий еюніт (рефрактерна целіакія тип 2), тропічна спру, імунопроліферативна хвороба тонкого кишечника
* Стриктури: хвороба Крона, злоякісне новоутворення (аденокарцинома та лімфома), ішемічні ураження
* Гіпертрофічний: карцинома сліпої кишки, апендикулярне утворення, амебна гранульома, актиномікоз, хвороба Крона
* Перфорації: тифоїдні, хвороба Крона
* Фістули: хвороба Крона

3.3.3 ТБ та хвороба Крона

Хвороба Крона (ХК) – це ідіопатичне запальне захворювання з чітким генетичним фоном, доповнене багатьма чинниками довкілля [[17]](#bookmark68).

Діагноз ХК ґрунтується на комбінації клінічних ознак, ендоскопічної та гістологічної картини [[26]](#bookmark75).

Поруч з частотою ТБ, частота ХК в ендемічних за ТБ регіонах також зростає [[17](#bookmark68)[,48](#bookmark96)[,49]](#bookmark97).

* Дослідження, проведене в Саудівській Аравії, показало, що середня річна частота виявлення ХК за два десятиліття зросла з 0.32/100,000 до 1.66/100,000; подібні результати виявлено в педіатричної популяції того ж регіону.
* У ліванському дослідженні, яке охоплювало період 2000-2004 років, середня річна частота виявлення становила 1.4/100,000; подібні показники також зазначалися в Ірані, Азії та Південній Африці.
* В Азіатсько-Тихоокеанському Епідеміологічному Дослідженні Хвороби Крона та Коліту, широкомасштабному популяційному дослідженні у восьми країнах Азії та в Австралії, середні річні показники частоти захворювання становили:
* Для Азії: 1.37/100,000 для запальної хвороби кишечника (ЗХК), 0.76/100,000 для виразкового коліту (ВК), 0.54/100,000 для ХК та 0.07/100,000 для ЗХК неясної етіології.
* Для Австралії: 23.67/100,000 для ЗХК, 7.33/100,000 для ВК, 14.00/100,000 для ХК і 2.33/100,000 для ЗХК неясної етіології.
* У Китаї зазначено найвищу частоту ЗХК для азіатських країн - 3.44/100,000.
* Відношення ВК до ХК було 2.0 в Азії і 0.5 в Австралії [[48]](#bookmark96).

Таблиця 7 Ознаки хвороби Крона проти кишкового туберкульозу [11,17,30,50]

|  |  |
| --- | --- |
| **Ознаки ХК** | **Ознаки КТБ** |
| * + Молодший вік   + Рецидиви та ремісії   + Коротша тривалість симптомів | * Хронічний, безперервний перебіг захворювання |
|  |  |
| * Афтозні виразки | * Висока лихоманка (> 38.5 °C) за відсутності будь-якого внутрішньочеревного абсцесу (хоча лихоманка спостерігається як при ХК, так і при КТБ) |
| * + Періанальна хвороба   + Кишкові фістули   + Позакишкові прояви ХК (хоча ТБ ураження суглобів нижніх кінцівок, шкіри, очей та печінки може симулювати позакишкову ХК)   + Ректальна кровотеча   + Діарея | * Залучення очеревини з асцитом (але ця ознака часто відсутня і не дуже об'єктивна) |
|  |  |
| * Негативна ПЛР на ТБ та негативний посів | * Позитивна ПЛР на ТБ та позитивний посів |

|  |  |
| --- | --- |
|  | * IGRA і/або ППД різко позитивні |
|  |  |
| * Радіологічні ознаки: довгі сегментні стриктури із залученням багатьох ділянок кишки, симптом гребеня, періанальна хвороба | * Радіологічні ознаки: короткі стриктури, деформований ілеоцекальний клапан, лімфаденопатія зі зниженою щільністю в центрі вузла, потовщена очеревина |
| * + Ендоскопічні ознаки: поздовжні виразки, афтозні виразки, «бруківка», періанальна хвороба; залучення довгого сегмента здухвинної кишки за винятком ілеоцекального клапана | * + Ендоскопічні ознаки: поперечні виразки, вузлики, рубці, короткі стриктури; ілеоцекальний клапан майже завжди уражений – фіксований відкритий ілеоцекальний клапан – дуже характерна ознака КТБ |
| * Гістологічні ознаки: гранульоми (неказеозні, дрібні та нечасті); осередки посилення коліту; втрата будови слизової оболонки є навіть на відстані від гранульом | * Гістологічні ознаки: гранульоми (казеозні, великі, такі, що зливаються, та у більшій кількості); втрата будови слизової оболонки лише поблизу гранульом; виражене запалення підслизового шару |

ХК, хвороба Крона; IGRA, аналіз вивільнення інтерферону-гамма; КТБ, кишковий туберкульоз; ПЛР, полімеразна ланцюгова реакція; ППД, очищений білковий дериват.

ЗХК – важлива складова диференціального діагнозу як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються. У країнах, що розвиваються, ендемічних на ТБ з високим рівнем латентної інфекції, тестування здорових в іншому людей на «контакт» недоцільно.

3.3.4 Інші аналізовані діагнози

* Перитонеальна псевдоміксома
* Перитонеальний лімфоматоз
* Дифузний перитонеальний лейоміоматоз
* Доброякісний спленоз

**4 Ведення**

4.1 Лікарська терапія позалегеневого ТБ

Пацієнти з абдомінальним ТБ мають отримувати повний курс протитуберкульозної терапії.

Двомісячний курс лікування, як показано в Таблиці 8, зараз рекомендований для неускладненого КТБ. Більш тривалого лікування необхідно уникати, оскільки воно пов'язане з поганим дотриманням призначень пацієнтами та підвищеним ризиком розвитку побічних ефектів потенційно токсичних препаратів.

Таблиця 8 Рекомендовані режими проведення терапії при неускладненому КТБ [13,38]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тривалість курсу** | **Кількість препаратів** | **Препарати** |
| 2 місяці | Чотири препарати | * + Рифампіцин   + Ізоніазид   + Етамбутол   + Піразинамід |
|  |  |  |
| 4 місяці | Два препарати | * + Рифампіцин   + Ізоніазид |
|  |  |  |
|  | У випадках рецидиву, лікарської стійкості або тяжкого перебігу | Продовжувати прийом етамбутолу |

Таблиця 9 Протитуберкульозні препарати

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препарати першої лінії** | **Препарати другої лінії** | **Класифікація ВООЗ** | |
| Ізоніазид | Стрептоміцин | Група 1 | Ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід |
| Рифампіцин (рифампіцин) | Циклосерин | Група 2 | Ін'єкційні: стрептоміцин, канаміцин, амікацин |
| Піразинамід | p-Аміносаліцилова кислота | Група 3 | Хінолони — наприклад, левофлоксацин, моксифлоксацин |
| Етамбутол | Етіонамід | Група 4 | Інші бактеріостатичні препарати другої лінії — наприклад, етіонамід, протионамід, циклосерин, пара-аміносаліцілова кислота (ПАС) |
| Рифабутин\* | Амікацин або канаміцин\* | Група 5 | Препарати з неясною роллю — наприклад, лінезолід, амоксицилін-клавуланат, іміпенем-циластатин, ізоніазид у високій дозі |
| Рифапентин | Капреоміцин  Левофлоксацин\*  Моксифлоксацин\*  Гатифлоксацин\* |  |  |

*Джерела:* Центри Контролю Захворювань, Всесвітня Організація Охорони Здоров'я.

\* Не схвалено FDA США для застосування при ТБ.

*Примітки* [[5](#bookmark56)[,8]](#bookmark59)

* Лікування позалегеневого ТБ має проводитися з використанням тих же режимів отримання протитуберкульозних препаратів, як і при легеневій формі ТБ. Отримання лікування 6, 9 та 18-24 місяці ефективне при позалегеневому туберкульозі.
* Огляд Cochrane не виявив доказів, що дають змогу припустити, що 6-місячний курс терапії не адекватний при лікуванні пацієнтів з кишковим і перитонеальним ТБ, але кількість хворих у дослідженні була невеликою [[5]](#bookmark56).
* Проти-ТБ лікування має починатися негайно (незалежно від показників CD4 у разі ко-інфекції ВІЛ/ТБ).
* Стандартна терапія тривалістю мінімум 9 місяців також ефективна у більшості пацієнтів зі СНІД, які розпочали лікування у відповідний час і дотримуються призначення.
* Необхідно пам'ятати про потенційну мультилікарську стійкість і враховувати її.
* Лікування туберкульозу у пацієнтів зі СНІД таке саме, як і у хворих без ВІЛ-інфекції, мультилікарсько стійкий туберкульоз у пацієнтів зі СНІД зустрічається частіше.

**4.2 Побічні ефекти**

**Гепатотоксичність може бути спричинена ізоніазидом (ІЗН), рифампіцином (РІФ) або піразинамідом (ПЗА)**

* Лікарський гепатит може бути асимптоматичним або мати симптоми [[15]](#bookmark66).
* У асимптоматичних пацієнтів він визначається як підвищення рівня сироваткової аспартат трансамінази (АСТ) у п'ять разів вище за рівень верхньої межі норми.
* За наявності симптомів (найчастіше абдомінального болю, нудоти, блювання) як рівень АСТ втричі вищий за рівень верхньої межі норми.
* Якщо пацієнт потрапляє у відділення невідкладної допомоги зі значним підвищенням рівня АСТ, прийом ліків має бути припинено.

Моніторинг медикаментозної гепатотоксичності (МГТ) або медикаментозного ураження печінки (МУП) [11]

* Пацієнтам, які отримують протитуберкульозну терапію препаратами першої лінії, має проводитися вихідний вимір рівня печінкових ферментів (трансаміназ, білірубіну та лужної фосфатази).
* За наявності епідеміологічних чинників ризику у пацієнтів слід відкинути діагноз гострих вірусних гепатитів В і С.
* Повторні вимірювання рівнів печінкових ферментів — кожні 2 тижні протягом перших 3 місяців, потім раз на місяць — рекомендуються у таких ситуаціях (необов'язкові для пацієнтів з нормальними вихідними показниками):
* Змінені вихідні показники
* Підозра на МГТ
* Захворювання печінки (наприклад, гепатит В або С, зловживання алкоголем)
* Вагітність та перші 3 місяці після пологів
* Комбінаційна терапія, що містить піразинамід при безперервному лікуванні
  + Симптоми гепатотоксичності: анорексія, нудота, блювання, темна сечу, іктеричність склер, висип, свербіж, стомлюваність, пропасниця, абдомінальний дискомфорт (зокрема, дискомфорт у правому підребер'ї), легке виникнення синців або кровотеча та артрагії.
* Пацієнти мають бути ознайомлені зі симптомами.
* У пацієнтів необхідно безпосередньо запитувати про ці симптоми під час щомісячних візитів.
* Пацієнти мають негайно повідомляти про будь-які ознаки або симптоми, що з'явилися в інтервалі між щомісячними візитами.
  + Позитивні прогностичні чинники МГТ:
* Вік > 35 років (з чотириразовим підвищенням ризику розвитку ТБ МУП)
* Жіноча стать
* Гепатит В (чотирикратне підвищення ризику при HBsAg-носійстві, як порівняти з неносіями)
* Гепатит С (п'ятикратне підвищення ризику)
* Вживання алкоголю
* Цироз
* Стан харчування: окружність середини плеча < 20 см, вихідна гіпоальбумінемія
* Генетичний поліморфізм (це не перевіряється для оцінки ризику гепатотоксичності в країнах, що розвиваються)

Інші лікарські побічні ефекти: шлунково-кишкова симптоматика, висипання та міжлікарська взаємодію.

**4.3 Антибактеріальна стійкість**

Мультилікарська стійкість (МЛС) спостерігається у 2.4-13.2% штамів МТБ, ізольованих у вперше виявлених пацієнтів з легеневим ТБ та у 17.4-25.5% раніше пролікованих пацієнтів. Широка лікарська стійкість (ШЛС) виявляється майже виключно у раніше пролікованих пацієнтів і відповідає приблизно 6% МЛС-ТБ.

**Режими укороченої МЛС-ТБ терапії ВООЗ:**

* Канаміцин (ін'єкційний препарат), моксифлоксацин, протионамід, клофазимін, ізоніазид піразинамід та етамбутол призначаються разом в ініціальній фазі 4 місяці (з варіантом продовження до 6 місяців, якщо у пацієнта все ще позитивний результат у мазку мокротиння наприкінці 4-о місяця).
* Далі слідує інтенсивна фаза 5 місяців лікування чотирма препаратами (моксифлоксацин, клофазимін, піразинамід та етамбутол).
* Препарати приймаються один раз на день, усі дні тижня.
* Якщо інтенсивна фаза продовжена, ін'єкційний препарат призначається лише тричі на тиждень, починаючи з четвертого місяця.

Таблиця 10 Схеми дозувань ВООЗ для укороченої терапії МЛС-ТБ [51]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Вагова категорія** | | |
| **< 30 кг** | **30–50 кг** | **> 50 кг** |
| Моксифлоксацин | 400 мг | 600 мг | 800 мг |
| Клофазимін | 50 мг | 100 мг | 100 мг |
| Етамбутол | 800 мг | 800 мг | 1200 мг |
| Піразинамід | 1000 мг | 1500 мг | 2000 мг |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Ізоніазид | 300 мг | 400 мг | 600 мг |
| Протіонамід | 250 мг | 500 мг | 750 мг |
|  |  | | |
|  | 15 мг на кг ваги тіла (макс. доза 1000 мг) | | |
| Канаміцин | Для дорослих > 59 років: знижена доза до 10 мг/кг (макс. доза 750 мг) | | |

4.4 Емпіричне лікування

Емпірична терапія протитуберкульозними препаратами курсом 2-3 місяці може вважатися доцільною в країнах з високою частотою абдомінального ТБ за наявності відповідних клінічних ознак — тобто, клінічні, рентгенографічні та ендоскопічні дані підтверджують діагноз абдомінального ТБ, а часті захворювання — неспецифічну запальну хворобу кишечника, інші специфічні інфекції можна адекватно виключити [[13]](#bookmark64).

Діагноз туберкульозного ентериту можна вважати високо ймовірним, якщо пацієнт відповідає на лікування і до кінця періоду динамічного спостереження не відбувся рецидив захворювання [[8]](#bookmark59).

Моніторинг відповіді має виконуватися щотижня протягом 4-6 тижнів:

* Зникнення симптомів
* Підвищення ваги тіла
* У визначенні відповіді на протитуберкульозну терапію підвищення рівня гемоглобіну і зниження рівня С-реактивного білка (СРБ) більш чутливі, ніж швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) [[52]](#bookmark100).

Однак, рекомендується встановлення діагнозу ТБ до призначення лікування з таких причин [[11](#bookmark62)[,17]](#bookmark68):

* Часткова відповідь на протитуберкульозну терапію у пацієнтів з хворобою Крона та поява МЛС туберкульозу обмежує використання відповіді на ЗТТ як способу діагностики туберкульозу.
* Проти-ТБ лікування може спричиняти значні побічні ефекти і смертність.
* Пацієнти з ХК, які отримують імуносупресанти, мають підвищений ризик зараження інфекційними хворобами, зокрема туберкульозом; це може призвести до співіснування двох захворювань.

У ситуації, коли лапароскопія недоступна або дуже дорога, і якщо пацієнти неоперабельні, проведення аналізу на АДА асцитичної рідини стає швидким методом діагностики перитонеального туберкульозу та основою призначення емпіричної терапії протитуберкульозними препаратами.

Протитуберкульозне лікування може бути призначене пацієнтам з високим індексом підозри на перитонеальний туберкульоз та АДА > 30 МО.

**4.5 ТБ та хвороба Крона**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ілеоколонічне виразкове запалення**  **У біоптаті немає казеозних грануль або КСБ** | | |  |  |
| ▼ | | |  |  |
| * Клінічна та ендоскопічна оцінка ризику\* * Рентгенографія грудної клітини | | | ▶ | КТБ мало ймовірний |
| ▼ | | |  |
| Підозра на КТБ | | |  |
| ▼ | | |  |  |
| * Провести КТ черевної порожнини/тазу * Отримати зразок тканини для патологічного дослідження, ПЛР та посіву\* | | |  |  |
| ▼ |  | ▼ |  |  |
| КТБ підтверджено |  | Немає доказів КТБ |  |  |
| ▼ |  | ▼ |  | ▼ |
| Лікувати протитуберкульозними препаратами |  | Лікувати як ХК | | |

Рис. 2 Алгоритм ведення хвороби Крона (ХК), як порівняти з кишковим туберкульозом (КТБ) [17]. КСБ, кислотостійка бактерія; ПЛР, полімеразна ланцюгова реакція.

*Примітки:*

* Якщо ПЛР недоступна, розглянути призначення емпіричної протитуберкульозної терапії.
* Якщо посів позитивний, продовжувати лікування, якщо негативний – обговорити діагноз хвороби Крона.

\* Клінічна оцінка ризику включає вивчення анамнезу на предмет раніше перенесеного ТБ, перебування в регіоні з високою частотою захворювання та високою лихоманкою, за відсутності внутрішньочеревного абсцесу.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ексудативний асцит** | | |  |  |  |  |
| **▼** | | |  |  |  |  |
| * Клінічна та ендоскопічна оцінка * Рентгенографія грудної клітини * Провести КТ черевної порожнини/тазу * (виключити синдром Бадда-Кіарі) * Мікроскопія мокротиння на кислотостійкі бактерії * ПЛР в асцитичній рідині, якщо є доступ | | |  |  |  |  |
| якщо негативний результат | | |  |  |  |  |
| Провести laparoscopy і отримати зразок тканини для патологічного дослідження, ПЛР та посіву | | | ▶ | Лапароскопія недоступна, занадто дорога або пацієнти неоперабельні. | | |
| **▼** |  | **▼** |  | **▼** |  | **▼** |
| Перитонеальний ТБ підтверджений |  | Немає доказів перитонеального ТБ |  | Рівень АДА  < 30 МО/л |  | Рівень  АДА> 30 МО/л |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **▼** |  | **▼** |  | **▼** |  | **▼** |
| Лікувати проти КТБ |  | Розглянути можливість злоякісного новоутворення або інші причини  (Див. Таблицю 7) | | |  | Емпіричне проти-ТБ лікування та оцінка відповіді |

Рис. 3 Алгоритм ведення ексудативного асциту.

АДА, аденозин деаміназу; КТ, комп'ютерна томографія; КТБ, кишковий туберкульоз;

ПЛР, полімеразна ланцюгова реакція.

*Примітки:*

* Якщо ПЛР недоступна і немає доказів перитонеального туберкульозу при біопсії, розглянути можливість призначення емпіричної протитуберкульозної терапії та чекати на результати посіву.
* Якщо посів позитивний, продовжувати лікування; якщо негативний – обговорити діагноз хвороби Крона (хоча асцит набагато рідкіший при ХК або за будь-якої іншої причини).
* Активність аденозин деамінази (АДА) підвищена при туберкульозі, захворюваннях печінки та деяких злоякісних новоутвореннях (серед інших станів).

**4.6 Хірургічне лікування**

Хірургічне втручання застосовується при розвитку ускладнень — фіброзі, стриктурах і при гострому животі — або коли існує невпевненість у діагнозі.

Таблиця 11 Абдомінальний туберкульоз та хірургія [[14]](#bookmark65)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ділянка** | **Ознаки/симптоми** | **Пропоноване лікування** |
| Будь-яка ділянка | Гострий живіт | Екстрена хірургія |
|  |  |  |
| Кишечник | Виразки | Проти-ТБ лікування |
|  | Стриктури | Стриктуропластика, резекція |
|  | Гіпертрофія | Резекція |
|  |  |  |
| Брюшина | Асцит, злипання |  |
| Лімфатичні вузли |  | Проти-ТБ лікування |

**5 Додаток**

**5.1 Скорочення**

Таблиця **12** Скорочення, що використовуються у цих практичних рекомендаціях ВГО

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| АДА |  | аденозин деаміназа |
| КСБ |  | кислотостійка бактерія |
| ПТТ |  | протитуберкульозна терапія |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| БЦЖ |  | бацила Кальмета–Герена |
| ХК |  | хвороба Крона |
| СРБ |  | C-реактивний білок |
| КТ |  | комп'ютерна томографія |
| МГТ |  | медикаментозна гепатотоксичність |
| МУП |  | медикаментозне ураження печінки |
| ТЛС |  | тестування на лікарську сумісність |
| ЕССО |  | Європейська Організація Хвороби Крона та Коліту |
| ECDC |  | Європейський Центр Профілактики та Контролю Захворювань |
| ПЛТБ |  | позалегеневий туберкульоз |
| ШОЕ |  | швидкість осідання еритроцитів |
| ЕУЗД |  | ендоскопічне ультразвукове дослідження |
| FDA |  | Адміністрація з Харчових Продуктів та Ліків |
| HBsAg |  | поверхневий антиген гепатиту В |
| ВІЛ |  | вірус імунодефіциту людини |
| ЗХК |  | запальна хвороба кишечника |
| IGRA |  | аналіз вивільнення інтерферону-гамма |
| ІЗН |  | ізоніазид |
| КТБ |  | кишечний туберкульоз |
| НЛВ |  | некроз лімфатичного вузла |
| ЛТБІ |  | латентна туберкульозна інфекція |
| МЛС-ТБ |  | мультилікарсько-стійкий туберкульоз |
| MGIT |  | пробірка з індикатором зростання мікобактерій |
| МРД |  | магнітно-резонансне дослідження |
| МТБ |  | *Mycobacterium tuberculosis* |
| НПЦ |  | негативна прогностична цінність |
| ПЛР |  | полімеразна ланцюгова реакція |
| ППД |  | очищений білковий дериват |
| ППЦ |  | позитивна прогностична цінність |
| ПЗА |  | піразинамід |
| РІФ |  | рифампіцин (Міжнародне Непатентоване Найменування; торгова назва в США - рифампін) |
| СААГ |  | сироватково-асцитичний альбуміновий градієнт |
| ТБ |  | туберкульоз |
| TNF |  | фактор некрозу пухлини |
| ТШТ |  | туберкуліновий шкірний тест |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ВК |  | виразковий коліт |
| ВООЗ |  | Всесвітня організація охорони здоров'я |
| ШЛС |  | широка лікарська стійкість |

5.2 Практичні рекомендації щодо туберкульозу та шлунково-кишкових захворювань

* **Європейський Центр Профілактики та Контролю Захворювань.** Use of interferon-gamma release assays in support of ТБ diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011. doi: 10.2900/38588. Available from: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1103\_GU I\_IGRA.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf) [[42]](#bookmark90).
* **[Діагностичні рекомендації щодо кишкового туберкульозу].** [In Korean.] Kim YS, Kim Y-H, Lee K-M, Kim JS, Park YS, IBD Study Group of the Korean Association of the Study of Intestinal Diseases. Korean J Gastroenterol. 2009;53(3):177-86 [[53]](#bookmark101).
* **Діагностичне обстеження пацієнтів з асцитом: сучасні практичні рекомендації та майбутні перспективи.** Oey RC, van Buuren HR, de Man RA. Neth J Med. 2016;74(8):330-5 [[23]](#bookmark72).
* **Індекс-ТБ практичні рекомендації: практичні рекомендації щодо позалегеневого туберкульозу для Індії.** Sharma SK, Ryan H, Khaparde S, Sachdeva KS, Singh AD, Mohan A, et al. Indian J Med Res. 2017;145(4):448-63. Available from: [https://www.ijmr.org.in/article.asp?issn=0971-](https://www.ijmr.org.in/article.asp?issn=0971-5916;year=2017;volume=145;issue=4;spage=448;epage=463;aulast=Sharma;type=2)

[5916;year=2017;volume=145;issue=4;spage=448;epage=463;aulast=Sharma;type=2](https://www.ijmr.org.in/article.asp?issn=0971-5916;year=2017;volume=145;issue=4;spage=448;epage=463;aulast=Sharma;type=2)

[[54]](#bookmark102).

* **Другий європейський науково обґрунтований консенсус з профілактики, діагностики та лікування опортуністичних інфекцій при запальних захворюваннях кишечника.** Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y et al. J Crohns Colitis. 2014;8(6):443-68. Available at <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/8/6/443/421810>[[9]](#bookmark60).

**5.3 Ссылки**

1. World Health Organization. Tuberculosis: key facts [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2021 Mar 31]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis](https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/tuberculosis)
2. Raviglione MC. Tuberculosis. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. Harrison’s Principles of Internal Medicine. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 1236-58.
3. Epstein D, Mistry K, Whitelaw A, Watermeyer G, Pettengell KE. The effect of physiological concentrations of bile acids on in vitro growth of Mycobacterium tuberculosis. S Afr Med J. 2012;102(6):522-4.
4. Pattanayak S, Behuria S. Is abdominal tuberculosis a surgical problem? Ann R Coll Surg Engl. 2015;97(6):414-9.
5. Jullien S, Jain S, Ryan H, Ahuja V. Six-month therapy for abdominal tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11:CD012163.
6. Noomene R, Ouakaa A, Jouini R, Maamer AB, Cherif A. What remains to surgeons in the management of abdominal tuberculosis? A 10 years experience in an endemic area. Indian J Tuberc. 2017;64(3):167-72.
7. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453
8. Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. Am J Gastroenterol. 1993;88(7):989-99.
9. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2014;8(6):443– 68.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Extrapulmonary tuberculosis — a challenging diagnosis [video] [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2013 [cited 2018 Sep 24]. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/extrapulmonary-tuberculosis-challenging-diagnosis
11. Sood A, Midha V, Singh A. Differential diagnosis of Crohn’s disease versus ileal tuberculosis. Curr Gastroenterol Rep. 2014;16(11):418.
12. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2018 Jul 26]. Available from: http://www.who.int/ТБ/publications/global\_report/en/
13. Abbas Z. Abdominal tuberculosis. In: Hasan M, Akbar MF, Al-Mahtab M, editors. TexТБook of Hepato-Gastroenterology. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Pub; 2015. p. 68–76.
14. Kapoor VK. Abdominal tuberculosis. Postgrad Med J. 1998;74(874):459-67.
15. Wang E, Sohoni A. Tuberculosis: a primer for the emergency physician. Emerg Med Rep [Internet]. 2006 Dec 24 [cited 2018 Jul 28]; Available from: https://www.reliasmedia.com/articles/100438-tuberculosis-a-primer-for-the-emergency-physician
16. Khan R, Abid S, Jafri W, Abbas Z, Hameed K, Ahmad Z. Diagnostic dilemma of abdominal tuberculosis in non-HIV patients: an ongoing challenge for physicians. World J Gastroenterol. 2006;12(39):6371-5.
17. Almadi MA, Ghosh S, Aljebreen AM. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn’s disease: a diagnostic challenge. Am J Gastroenterol. 2009;104(4):1003.
18. Rathi P, Gambhire P. Abdominal tuberculosis. J Assoc Physicians India. 2016;64(2):38– 47.
19. Kroot EJA, Hazes JMW, Colin EM, Dolhain RJEM. Poncet’s disease: reactive arthritis accompanying tuberculosis. Two case reports and a review of the literature. Rheumatol Oxf Engl. 2007;46(3):484-9.
20. Umapathy KC, Begum R, Ravichandran G, Rahman F, Paramasivan CN, Ramanathan VD. Comprehensive findings on clinical, bacteriological, histopathological and therapeutic aspects of cutaneous tuberculosis. Trop Med Int Health. 2006;11(10):1521-8.
21. Kurup SK, Chan CC. Mycobacterium-related ocular inflammatory disease: diagnosis and management. Ann Acad Med Singapore. 2006 Mar;35(3):203–9.
22. Figueira L, Fonseca S, Ladeira I, Duarte R. Ocular tuberculosis: position paper on diagnosis and treatment management. Rev Port Pneumol. 2017;23(1):31-8.
23. Oey RC, van Buuren HR, de Man RA. The diagnostic work-up in patients with ascites: current guidelines and future prospects. Neth J Med. 2016;74(8):330-5.
24. Sharma V, Singh H, Mandavdhare HS. Tubercular abdominal cocoon: systematic review of an uncommon form of tuberculosis. Surg Infect. 2017;18(6):736-41.
25. Puri AS, Sachdeva S, Mittal VV, Gupta N, Banka A, Sakhuja P, et al. Endoscopic diagnosis, management and outcome of gastroduodenal tuberculosis. Indian J Gastroenterol. 2012;31(3):125-9.
26. Moka P, Ahuja V, Makharia G. Endoscopic features of gastrointestinal tuberculosis and Crohn’s disease. J Dig Endosc. 2017;8(1):1-11.
27. Vaid U, Kane GC. Tuberculous peritonitis. Microbiol Spectr. 2017;5(1).
28. Yönal O, Hamzaoğlu HO. What is the most accurate method for the diagnosis of intestinal tuberculosis? Turk J Gastroenterol. 2010;21(1):91-6.
29. Portillo-Gómez L, Morris SL, Panduro A. Rapid and efficient detection of extra-pulmonary Mycobacterium tuberculosis by PCR analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4(4):361-70.
30. Mao R, Liao W, He Y, Ouyang C, Zhu Z, Yu C, et al. Computed tomographic enterography adds value to colonoscopy in differentiating Crohn’s disease from intestinal tuberculosis: a potential diagnostic algorithm. Endoscopy. 2015;47(4):322-9.
31. Sharma V, Rana SS, Ahmed SU, Guleria S, Sharma R, Gupta R. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration from ascites and peritoneal nodules: A scoping review. Endosc Ultrasound. 2017;6(6):382-8.
32. Vafa H, Arvanitakis M, Matos C, Demetter P, Eisendrath P, Toussaint E, et al. Pancreatic tuberculosis diagnosed by EUS: one disease, many faces. JOP J Pancreas. 2013;14(3):256-60.
33. Pulimood AB. Differentiation of Crohn’s disease from intestinal tuberculosis in India in 2010. World J Gastroenterol. 2011;17(4):433-43.
34. Ko JK, Lee HL, Kim JO, Song SY, Lee KN, Jun DW, et al. Visceral fat as a useful parameter in the differential diagnosis of Crohn’s disease and intestinal tuberculosis. Intest Res. 2014 Jan;12(1):42–7.
35. Kirsch R. Role of colonoscopic biopsy in distinguishing between Crohn’s disease and intestinal tuberculosis. J Clin Pathol. 2006;59(8):840-4.
36. Pulimood AB, Peter S, Ramakrishna B, Chacko A, Jeyamani R, Jeyaseelan L, et al. Segmental colonoscopic biopsies in the differentiation of ileocolic tuberculosis from Crohn’s disease. J Gastroenterol Hepatol. 2005;20(5):688-96.
37. Pulimood AB, Ramakrishna BS, Kurian G, Peter S, Patra S, Mathan VI, et al. Endoscopic mucosal biopsies are useful in distinguishing granulomatous colitis due to Crohn’s disease from tuberculosis. Gut. 1999;45(4):537-41.
38. Dawra S, Mandavdhare HS, Singh H, Sharma V. Abdominal tuberculosis: diagnosis and management in 2018. J Indian Acad Clin Med. 2017;18(4):271-4.
39. Penz E, Boffa J, Roberts DJ, Fisher D, Cooper R, Ronksley PE, et al. Diagnostic accuracy of the Xpert® MТБ/RIF assay for extra-pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(3):278–84, i–iii.
40. Shahidi N, Fu Y-TN, Qian H, Bressler B. Performance of interferon-gamma release assays in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(11):2034-42.
41. Starshinova A, Zhuravlev V, Dovgaluk I, Panteleev A, Manina V, Zinchenko U, et al. A comparison of intradermal test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest) with other immunologic tests in the diagnosis of tuberculosis infection. Int J Mycobacteriology. 2018;7(1):32-9.
42. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of ТБ diagnosis: ad hoc scientific panel opinion [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2011. (ECDC guidance). Available from: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1103\_G UI\_IGRA.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1103_G%20UI_IGRA.pdf)
43. Jin T, Fei B, Zhang Y, He X. The diagnostic value of polymerase chain reaction for Mycobacterium tuberculosis to distinguish intestinal tuberculosis from Crohn’s disease: a meta-analysis. Saudi J Gastroenterol. 2017;23(1):3-10.
44. Riquelme A, Calvo M, Salech F, Valderrama S, Pattillo A, Arellano M, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis. J Clin Gastroenterol. 2006;40(8):705-10.
45. Shen Y, Wang T, Chen L, Yang T, Wan C, Hu Q, et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous peritonitis: a meta-analysis. Arch Med Sci. 2013;9(4):601-7.
46. Tao L, Ning H-J, Nie H-M, Guo X-Y, Qin S-Y, Jiang H-X. Diagnostic value of adenosine deaminase in ascites for tuberculosis ascites: a meta-analysis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;79(1):102-7.
47. Garcia-Tsao G. Ascites. In: Dooley JS, Lok AS, Garcia-Tsao G, Pinzani M, editors. Sherlock’s diseases of the liver and biliary system. 13th ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2018. p. 127–50.
48. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia–Pacific Crohn’s and Colitis Epidemiology Study. Gastroenterology. 2013;145(1):158-165.e2.
49. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12(12):720-7.
50. He Y, Zhu Z, Chen Y, Chen F, Wang Y, Ouyang C, et al. Development and validation of a novel diagnostic nomogram to differentiate between intestinal tuberculosis and Crohn’s disease: a 6-year prospective multicenter study. Am J Gastroenterol. 2019;114(3):490– 9.
51. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2021 Mar 30]. Available from: [https://www.who.int/ТБ/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-ТБ-treatment/en/](https://www.who.int/ТБ/publications/2019/consolidated-guidelinesdrug-resistant-ТБ-treatment/en/)
52. Lawn SD, Obeng J, Acheampong JW, Griffin GE. Resolution of the acute-phase response in West African patients receiving treatment for pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4(4):340-4.
53. Kim YS, Kim Y-H, Lee K-M, Kim JS, Park YS, IBD Study Group of the Korean Association of the Study of Intestinal Diseases. [Diagnostic guideline of intestinal tuberculosis]. Korean J Gastroenterol. 2009;53(3):177-86.

54. Sharma SK, Ryan H, Khaparde S, Sachdeva KS, Singh AD, Mohan A, et al. Index-ТБ guidelines: guidelines on extrapulmonary tuberculosis for India. Indian J Med Res. 2017;145(4):448-63.