

Е.Н. Скрябина,
О.Л. Александрова,
А.П. Ребров

Кафедра госпитальной терапии
лечебного факультета ГОУ ВПО
Саратовский ГМУ Росздрава

ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Контакты: Андрей Петрович Ребров E-mail: rebrov@sgu.ru

Цель. Провести анализ частоты встречаемости и клинических проявлений туберкулеза, развившегося у больных системной красной волчанкой (СКВ), находившихся на лечении в ревматологическом отделении областной клинической больницы.

Методы. Проводилось сравнение этих данных у больных с изолированной СКВ и СКВ, ассоциированной с туберкулезом, с аналогичными наблюдениями зарубежных авторов.

Результаты. Туберкулез был обнаружен у 5 (3,1%) из 162 пациентов с СКВ и характеризовался высокими темпами развития и смертностью, выраженными легочными проявлениями и использованием у этих больных высоких доз глюкокортикоидов.

Ключевые слова: системная красная волчанка, туберкулез, клинические проявления

DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Ye.N. Skryabina, O.L. Aleksandrova, A.P. Rebrov

Department of Hospital Therapy, Therapeutic Faculty, Saratov State Medical University,
Russian Ministry of Health, Saratov

Objective: to analyze the incidence of and the clinical manifestations of tuberculosis that developed in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) treated at the unit of rheumatology of a regional clinical hospital.

Methods: the data on patients with SLE and tuberculosis-associated SLE were compared with those obtained by J.E. Yun et al. [Clin Exp Rheumatol 2002;20(2):127-32].

Results: tuberculosis was detected in 5 out of 162 patients with SLE (3.1%) and characterized by the high rates of development and mortality, significant pulmonary manifestations and the use of high-dose glucocorticoids in these patients.

Key words: systemic lupus erythematosus, tuberculosis, clinical manifestations

Сочетание двух тяжелых заболеваний — системной красной волчанки (СКВ) и туберкулеза — представляет безусловный интерес как для фтизиатров, так и для врачей-интернистов. Значимость этой проблемы определяется прежде всего увеличением числа летальных исходов при СКВ, обусловленных инфекционными осложнениями (в том числе туберкулезом), в последние годы [1—4]. Инфекционные осложнения вышли на первое место в числе причин смерти больных СКВ [2, 4, 5].

Связь между туберкулезом и СКВ многообразна и сложна. Сопоставление экспериментальных данных и клинических наблюдений показало, что туберкулез в некоторых случаях может играть роль адьюванта, неспецифического усилителя процессов иммуногенеза, на фоне которых при определенных условиях возникает СКВ [6]. С другой стороны, длительная и массивная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) при СКВ может служить причиной раз-

вития «стероидного» туберкулеза, имеющего, как правило, тяжелое течение [2, 7—10]. Туберкулез легких и СКВ могут поражать больных и как два самостоятельных заболевания.

Туберкулинодиагностика на фоне гормональной терапии малочувствительна [2], а туберкуло-статическая терапия при сочетании туберкулеза и СКВ крайне затруднительна в связи с плохой переносимостью химиопрепаратов [10]. Все это создает условия для дифференциально-диагностических ошибок.

Коварство туберкулеза состоит также в том, что, несмотря на настороженность в плане его развития и целенаправленные неоднократные исследования, прежде всего рентгенологические, диагностика часто бывает затруднительна до самого финала заболевания [2, 11].

Цель данного исследования — выявить особенности течения, органной патологии и прогноза СКВ

и туберкулеза при их сочетании, а также особенности лечения и влияния кортикостероидной терапии на развитие туберкулеза у больных СКВ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 157 больных с СКВ и 5 пациентов с сочетанной патологией — СКВ и развившимся на ее фоне туберкулезом.

Все больные находились на лечении в ревматологическом отделении областной клинической больницы (ОКБ) Саратова с 1998 по 2003 г. Диагноз СКВ был выставлен в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации (1997). Учитывали клинические проявления СКВ, результаты рентгенологического исследования грудной клетки, лабораторные показатели (цитопения, антинуклеарный фактор, антитела к ДНК, волчаночный антикоагулянт, LE-клетки), а также дозу и продолжительность лечения ГКС и другими иммуносупрессивными препаратами, назначавшимися до постановки диагноза туберкулеза.

Результаты обследования сравнивали с данными J.E. Yun и соавт. [2], собранными с 1979 по 2000 г.; авторами проанализированы 283 истории болезни (268 больных СКВ и 15 больных с сочетанной патологией — СКВ и туберкулезом).

Для статистической обработки были использованы точный критерий Фишера, критерии Стьюдента и Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение

Сравнительные данные больных, наблюдавшихся нами, и пациентов, наблюдавшихся J.E. Yun и соавт. [2], приведены в табл. 1. Существенных различий по полу, возрасту дебюта болезни, среднему возрасту больных в анализируемых группах не было.

По нашим данным, среди больных СКВ туберкулез был выявлен у 5 (3,1%) из 162 пациентов, а в исследовании J.E. Yun и соавт. — у 15 (5,3%) из 283 обследованных ($p=0,201$, точный критерий Фи-

шера). Обращает на себя внимание также тот факт, что, по данным корейских авторов, у больных СКВ в сочетании с туберкулезом этот специфический процесс встречался в анамнезе, т.е. до возникновения СКВ, чаще (у 5, или 33,3%, из 15 обследованных), чем у больных, страдавших только СКВ (у 28, или 10,8%, из 268 пациентов; $p=0,02$, точный критерий Фишера). По нашим данным, туберкулез в анамнезе выявлялся у 1 из 5 больных с сочетанной патологией и у 3 из 157 обследованных с изолированной СКВ ($p=0,119$, точный критерий Фишера). У всех 4 пациентов с туберкулезом в анамнезе этот диагноз был поставлен за 4—6 лет до развития СКВ. На момент установления диагноза СКВ больные состояли на учете у фтизиатра, противорецидивного лечения не получали.

Обращала на себя внимание также частота рецидива туберкулеза в тот период, когда пациентам уже был выставлен диагноз СКВ (у 5 из 33 больных, по данным корейских авторов, и у 1 из 5, по нашим данным; $p=0,599$, точный критерий Фишера).

Все это позволяет сделать вывод, что наличие туберкулеза в анамнезе значительно увеличивает риск возникновения его рецидивов, особенно на фоне стероидной терапии.

У больных ОКБ средняя продолжительность СКВ не оказывала влияния на развитие туберкулезного процесса. По данным корейских авторов, напротив, средняя продолжительность СКВ в случае присоединения туберкулеза была на 9 лет больше, чем у больных с изолированной СКВ ($p<0,05$).

По нашим данным, пациенты с изолированной СКВ и СКВ в сочетании с туберкулезом различались по степени активности. У 107 (68%) больных с изолированной СКВ была выявлена I степень активности, у 50 (32%) — II—III степень активности; при сочетанной патологии, напротив, I степень активности отмечалась всего у 1 пациентки, а II—III степень — у 4 больных ($p=0,043$, точный критерий Фишера).

Таблица 1. Общая характеристика больных СКВ и с сочетанием СКВ и туберкулеза легких

Показатель	Собственные данные		Данные J.E. Yun и соавт. [2]	
	СКВ	СКВ и туберкулез	СКВ	СКВ и туберкулез
Число больных (%)	157 (96,9)	5 (3,1)	268 (94,7)	15 (5,3)
Возраст, годы	36,0 ± 13,9	30,5 ± 12,2	35,9 ± 12,3	38,3 ± 11,7
Мужчины/ женщины	16/141	0/5	13/255	2/13
Туберкулез в анамнезе, число больных	3	1	28	5
Степень активности СКВ, число больных:			Нет данных	Нет данных
I	111	1		
II—III	51	4		

Только у одной из 5 больных, находившихся на лечении в ОКБ, был выявлен очаговый туберкулез легких, диагностика и лечение которого не представляли особой сложности. У 4 из 5 больных был милиарный туберкулез легких. У 1 из 4 больных с милиарным туберкулезом отмечалось изолированное поражение легких, у остальных 3 пациентов — также туберкулезное поражение печени, селезенки, надпочечников, мозговых оболочек или кишечника. Интересно, что, по данным J.E. Yun и соавт. [2], в 12 из 15 случаев сочетанной патологии обнаружен туберкулез легких. При этом милиарный туберкулез был выявлен лишь у 3 из 15 больных, различные формы изолированного поражения легких — у 6, сочетание легочного и внелегочного туберкулеза с поражением суставов, мозговых оболочек или плевры — у 3.

Массивное поражение легких с вовлечением двух и более долей имелось у всех наших больных с милиарным туберкулезом. При этом необходимо отметить, что верхние отделы легких, как по нашим наблюдениям, так и по данным корейских авторов, поражались всего в четверти случаев. Это говорит о том, что при присоединении туберкулеза к СКВ чаще поражаются средние и нижние отделы легких, в отличие от изолированного туберкулеза, поражающего в основном верхние доли.

Известно, что ГКС снижают клеточный иммунитет [3, 4, 12], вследствие чего длительная терапия этими препаратами предрасполагает к развитию активного туберкулеза. В этой связи нами были проанализированы дозы и продолжительность терапии ГКС в двух рассматриваемых группах больных.

Среднесуточная доза ГКС, принимаемых внутрь, у больных с туберкулезом и СКВ в 2 раза превышала таковую у больных с изолированной СКВ (табл. 2). Существенных различий в отношении средней продолжительности гормональной терапии не выявлено.

По данным корейских авторов, туберкулез наиболее часто развивался у больных, получавших в последний месяц более 30 мг ГКС в сутки: количество

этих пациентов в группе больных СКВ и туберкулезом в процентном выражении в 1,5 раза превышало количество больных изолированной СКВ. По нашим данным, число больных, получавших более 30 мг ГКС в последний месяц, было в 4 раза больше в группе с СКВ и туберкулезом, а средняя суммарная доза ГКС, назначавшихся в виде пульс-терапии, — в 3 раза.

Летальные исходы, по нашим и литературным данным [2], наблюдались только у больных СКВ, имевших наиболее тяжелую форму туберкулеза — милиарный туберкулез. От милиарного туберкулеза в ОКБ умерли 3 из 4 больных и 2 из 3 пациентов, обследованных J.E. Yun и соавт. [2]. В обеих группах одной из основных причин смерти была указана высокая активность СКВ. Во всех случаях с летальным исходом, и по нашим данным, и по наблюдениям корейских авторов, в связи с высокой степенью активности СКВ применялись большие дозы ГКС, диагностика туберкулеза была затруднена и, как следствие, специфическая терапия не была начата своевременно.

Все 4 больных, находившихся на лечении в ОКБ, у которых в дальнейшем был диагностирован милиарный туберкулез, принимали преднизолон в дозах, превышающих 30 мг/сут. Развившийся на этом фоне туберкулез характеризовался тяжелым галопирующим течением, трудно отличавшимся по клиническим признакам от неконтролируемой СКВ. У всех 4 больных с милиарным туберкулезом отмечались высокая лихорадка, выраженная интоксикация, проявления кожного васкулита, дерматита, артрита, панцитопения, высокий титр антител к ДНК; туберкулиновая проба у этих пациентов была отрицательной в связи с анергией, обусловленной тяжестью патологии. Только у одной из 4 больных туберкулез был своевременно диагностирован, была начата специфическая терапия с хорошим эффектом. Состояние этой больной в течение последующих 4 лет оставалось удовлетворительным, степень активности СКВ была минимальной, рецидивов туберкулеза не отмечалось. У двух больных диагноз туберкуле-

Таблица 2. Дозы и продолжительность глюкокортикостероидной терапии

Показатель	Собственные данные		Данные J.E. Yun и соавт. [2]	
	СКВ	СКВ и туберкулез	СКВ	СКВ и туберкулез
Среднесуточная доза ГКС, мг	21,3	43,1	8,4	15,9
Продолжительность терапии ГКС, годы	5,8±1,4	4,6±3,9	Нет данных	Нет данных
Больные, получавшие ГКС в дозе 30 мг/сут более 1 мес, %	24	80	38	57
Суммарная доза ГКС в виде пульс-терапии, мг	979,5±88,9	3020,5±460,8	Нет данных	Нет данных

за был выставлен в день смерти, когда исход был уже предрешен (у этих больных было подозрение на туберкулез, проводились неоднократные исследования для его выявления, консультации специалистов-фтизиатров, которые исключали этот процесс). У одной больной туберкулез удалось выявить только на вскрытии.

Постановка диагноза у наших больных затруднялась отсутствием бактериовыделения, что характерно для милиарного туберкулеза [12], а также отсутствием анамнестических указаний на контакт с больными туберкулезом у 4 больных.

Серьезные трудности возникли при интерпретации данных рентгенологического исследования. Имевшиеся длительное время изменения в легких (с поражением средних и нижних отделов) связывались с основным заболеванием — СКВ. Однако известно, что для СКВ наиболее типичны интерстициальный характер поражения легких за счет васкулита и периваскулита, увеличение в размерах корней со смазанной структурой и нечеткими очертаниями, что наиболее отчетливо выявляется на томограммах [11]. Наличие милиарноподобной мелкоочаговой диссеминации, даже с локализацией изменений в базальных сегментах легких, сопровождающейся редукцией корней легких, требует, в первую очередь, исключения диссеминированного туберкулеза.

Заключение

Таким образом, у больных СКВ туберкулез встречается значительно чаще, чем в общей популяции; риск его развития наиболее высок у лиц, имевших туберкулез в анамнезе. Установлено, что туберкулез у больных СКВ с высокой активностью, как правило, носит характер бурно прогрессирующего процесса, сходного по течению с неконтролируемой СКВ, что значительно затрудняет его диагностику. Особенностью туберкулеза, развившегося

у больных СКВ, является более частое поражение средних и нижних отделов легких, в отличие от изолированного туберкулеза, поражающего в основном верхние доли.

Среднесуточная доза ГКС у обследованных нами больных СКВ перед развитием туберкулеза в 2 раза превышала дозу ГКС у больных с изолированной СКВ, а средняя суммарная доза ГКС, используемых в виде пульс-терапии, — в 3 раза, что свидетельствовало о высокой активности и резистентности к лечению СКВ. Высокая активность СКВ и массивная терапия ГКС, несомненно, послужили провоцирующими факторами развития инфекционного процесса.

Практические рекомендации

При лихорадке, резистентной к терапии ГКС, у больных СКВ следует вести целенаправленный поиск для исключения туберкулезного процесса. В соответствии с рекомендациями J.E. Yun и соавт. [2] и нашими данными в перечень обязательных исследований при подозрении на туберкулез необходимо включать:

- рентгенологическое исследование легких, включая томографию;
- многократное исследование мокроты и промывных вод бронхов на *M. tuberculosis*;
- исследование крови, мокроты на *M. tuberculosis* методом полимеразной цепной реакции.

По показаниям должны проводиться:

- бронхоскопия;
- торакоскопии с биопсией легкого.

При подозрении на распространенный туберкулезный процесс возможны следующие диагностические процедуры:

- анализ ликвора;
- посев мочи и асцитической жидкости;
- УЗИ органов брюшной полости;
- лапароскопия.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Hernandez-Cruz B., Sifuentes-Osornio J., Ponce-de-Leon Rosales S. et al. Mycobacterium tuberculosis infections in patients with systemic rheumatic diseases. A case series. Clin Exp Rheumatol 1999;17(3):289—96.
2. Yun J.E., Lee S.W., Kim T.H. et al. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patient in Korea. Clin Exp Rheumatol 2002;20(2):127—32.
3. Paton N.I. Infections in systemic lupus erythematosus patients. Ann Acad Med Singapore 1997;26(5):694—700.
4. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Соловьев С.К., Иванова М.М. Структура летальных исходов при

- системной красной волчанке по данным Института ревматологии РАМН. Росс ревматол 1998;(3):2—9.
5. Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. SLE and infections. Clin Rev Allergy Immunol 2003;25(1):29—40.
6. Шилкина Н.П., Кибрик Б.С., Демидова О.М., Рудометова Л.В. О сочетании туберкулеза и узелкового периартериита. Пробл туберк 1984;(8):44—8.
7. Anderson R.M. Tuberculosis: old problems and new approaches. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95(23):13352—4.
8. Kim H.A., Yoo C.D., Baek H.J. et al. Mycobacterium tuberculosis infections in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. Clin Exp Rheumatol 1998;16(1):9—13.

9. Sayarlioglu M., Inanc M., Kamali S. et al. Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization. Lupus 2004;13(4):274—8.
10. Какителашвили Я.В., Сарахов Х.С., Дауров Ш.А. Операция по поводу туберкулеза легких у больных системной красной волчанкой. Пробл туберк 1985;(5):71—2.
11. Kim H.Y., Im J.G., Goo J.M. et al. Pulmonary tuberculosis in patients with systematic lupus erythematosus. AJR Am J Roentgenol 1999;173(6):1639—42.
12. Rovinsky J., Kovalancik M., Kristufek P. et al. Contribution to the problem of occurrence of tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. Z Rheumatol 1996;55(3):180—7.