

УДК 616.24-002.2-079.4:616.5-002.525.2

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-187-194

Для цитирования: Филинюк О.В., Елисеева Л.В., Денисова О.А., Степанова Е.П., Голубчиков П.Н. Генерализованный туберкулез при системной красной волчанке на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном: трудности диагностики и лечения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 187–194

Генерализованный туберкулез при системной красной волчанке на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном: трудности диагностики и лечения

Филинюк О.В.¹, Елисеева Л.В.¹, Денисова О.А.¹, Степанова Е.П.², Голубчиков П.Н.²

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Томский фтизиопульмонологический медицинский центр (ТФМЦ)
Россия, 634009, г. Томск, ул. Р. Люксембург, 17/1

РЕЗЮМЕ

Высокая суммарная доза кортикостероидов при терапии системной красной волчанки (СКВ) и само заболевание являются факторами риска развития туберкулеза. Клинический случай освещает проблемы диагностики и одновременной терапии коморбидных заболеваний, сопровождающихся, с одной стороны, распространенным полиорганным туберкулезом, с другой, – чрезмерно выраженной активностью СКВ, усугубляющейся на фоне применения противотуберкулезных средств. Данный опыт подчеркивает важность назначения индивидуального режима химиотерапии туберкулеза с учетом переносимости противотуберкулезных препаратов и наличия побочных эффектов.

Ключевые слова: системная красная волчанка, пульс-терапия, милиарный туберкулез, туберкулезный менингит, противотуберкулезная терапия.

ВВЕДЕНИЕ

По данным научных публикаций, частота развития туберкулеза у пациентов при системной красной волчанке (СКВ) зависит от уровня распространения туберкулеза в исследуемых популяциях. Результаты 20 проспективных, ретроспективных когортных и случай-контроль исследований, выявленных в базах данных PubMed и Cochrane, констатируют, что в странах с низким уровнем заболеваемости туберкулезом коморбидность двух заболеваний не достигает и 2% (США 0%, Греция 0,6%, Франция и Испания 1,35%), с умеренной и высокой – 3,1–16,7% [1]. При этом в некоторых популяциях ежегодная заболеваемость туберкулезом среди пациентов с СКВ достигает уровня 150 на 100 000 пациентов в Турции и 2 450 на 100 000 пациентов в Индии [2–6].

Подобная зависимость объяснима врожденной и приобретенной иммунологической дисфункцией больных, страдающих СКВ.

Многие иммунологические дефекты, описанные при СКВ (снижение альвеолярной функции макрофагов, количества и функционирования Т-клеток, В-клеток и естественных киллеров, хемотаксической и фагоцитарной активности нейтрофилов, дендритных клеток, замедленные реакции гиперчувствительности), будут способствовать как активации латентной туберкулезной инфекции, так и быстрому развитию заболевания при инфицировании микобактериями туберкулеза (МБТ) [7–9]. В основном преобладают милиарные (до 50% случаев) формы туберкулеза. Особенности туберкулеза при СКВ являются высокая частота внелечочных форм [10].

Большая распространенность туберкулезной инфекции у больных с СКВ объясняется не только иммунными нарушениями, но и применением

✉ Филинюк Ольга Владимировна, e-mail: filinyuk.olga@yandex.ru.

иммуносупрессивной терапии, особенно высокими дозами [11]. Предрасполагающими факторами развития туберкулезного процесса у больных СКВ являются наличие латентной туберкулезной инфекции, длительность СКВ и поражение почек [12]. Несмотря на хорошо изученные особенности коморбидности двух заболеваний, характерна поздняя диагностика туберкулеза вследствие атипичной локализации и стертой клинической картины на фоне глюкокортикоидной терапии [4, 13, 14].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Пациентка О., 20 лет, поступила в Томский фтизиопульмонологический центр (ТФМЦ) 12.05.2016 с жалобами на слабость, головные боли, повышение температуры тела до фебрильных цифр, жидкий стул.

Из анамнеза жизни известно, что родилась она в Томской области, росла здоровым ребенком. Туберкулезом не болела. Из родственников болел туберкулезом брат. В 15 лет (2011 г.) – дебют ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), появились боли в коленных суставах, а позже присоединились боли в лучезапястных, мелких суставах стоп и кистей. После обследования в ревматологическом отделении областной детской больницы диагноз был верифицирован.

В течение нескольких месяцев 2014 г. принимала методжект (10 мг), переносила хорошо, затем самостоятельно прекратила терапию. В декабре 2015 г. в связи с возобновлением симптоматики по рекомендации ревматолога продолжила прием метотрексата 20 мг с присоединением преднизолона 10 мг. На фоне терапии метотрексатом стал беспокоить стоматит, что послужило причиной отмены препарата. При отсутствии противовоспалительной терапии появилась узловатая эритема на левой голени, выраженные боли в левом коленном суставе. В связи с этим госпитализирована в ревматологическое отделение клиник СибГМУ 09.03.2016, где находилась в течение 20 дней. Получала базисную терапию ЮРА, противовоспалительную и симптоматическую терапию. Проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки (15.03.2016), где достоверно воспалительная инфильтрация, очаговые тени не определялись, косвенно визуализировались признаки расширения левого корня легкого. По заключению компьютерной томографии (КТ) легких (29.03.2016) патологии не обнаружено. Выполнены проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и диаскинтестом, результаты которых 15 и 20 мм соответственно.

На основании результатов обследования проконсультирована фтизиатром, где данных за активный туберкулез не выявлено. Таким образом, из клиник СибГМУ выписана с рекомендациями при болях в суставах постоянно принимать элафру 20 мг, метипред 4 мг и нестероидные противовоспалительные средства. Для уточнения объема базисной терапии СКВ повторить госпитализацию через 6 мес.

Третьего марта 2016 г. у пациентки возникли частый жидкий стул, повышение температуры тела до 39 °С, головные боли. В порядке скорой медицинской помощи доставлена в ревматологическое отделение клиник СибГМУ, где проводилась дезинтоксикационная терапия, на фоне которой отмечалась положительная клиническая динамика. Девятого мая 2016 г. состояние резко ухудшилось, температура тела повысилась до 40 °С, появилась заторможенность сознания, усилился частый жидкий стул, в связи с чем была переведена в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР). На фоне антибактериальной терапии (цефотаксим 1,0 два раза в день, метронидазол 500 мг, ципрофлоксацин 200 мг два раза в день) самочувствие не улучшилось. Проведены ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, рентгенография органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, консультация хирурга. Острая патология органов брюшной полости исключена. После получения резко положительных результатов антиядерных антител выставлен диагноз: системная красная волчанка, подострое течение – церебральный васкулит, лихорадка, полиартрит, гепатоспленомегалия, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, положительные антиядерные антитела.

По решению врачебной комиссии была назначена пульс-терапия метипредом 1000 мг № 3. После первого введения отмечалась положительная динамика, но через два дня состояние резко ухудшилось, вновь появились фебрильная температура тела, головные боли, ригидность затылочных мышц, усилились боли в животе, в мышцах. Выполнена люмбальная пункция, получен розоватый, слабо-мутный ликвор в количестве 2,5 мл. Данные клинического и биохимического анализов: белок 3,04 г/л, цитоз 96 клеток в 1 мкл, эритроциты в большом количестве в 1 мкл, нейтрофилы 92%, лимфоциты 2%, моноциты 6%, глюкоза 1,7 ммоль/л. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга от 11.05.2016 выявила очаговые изменения в медиальных отделах левой гемисферы головного мозга. В этот момент была заподозрена специ-

фическая этиология заболевания с поражением центральной нервной системы (ЦНС). При КТ органов грудной клетки с захватом верхнего этажа брюшной полости 17.05.2016 обнаружены милиарная диссеминация (рис. 1), лимфоадено-

патия узлов средостения, спленомегалия, лимфоаденопатия узлов верхнего этажа брюшной полости. После консультации фтизиатра переведена в специализированное противотуберкулезное учреждение.



Рис. 1. КТ органов грудной клетки. Милиарная диссеминация

При поступлении в ТФМЦ состояние тяжелое, заторможена, на вопросы отвечала с трудом, неадекватна в пространстве, температура тела $39,2^{\circ}\text{C}$, кожные покровы бледные, пульс 80 в минуту, артериальное давление 125/75 мм рт. ст., дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Из приемного отделения сразу переведена в ОАР, где на фоне дезинтоксикации, дегидратации начато лечение по первому режиму химиотерапии туберкулеза. Назначены следующие противотуберкулезные препараты (ПТП) (вес пациента 49 кг): изониазид 0,3; рифампицин 0,45; пипразинамид 1,5; этамбутол 0,8; через день схема усилена назначением канамицина 0,75 и левофлоксацина 1,0 с продолжением терапии преднизолоном 40 мг/сут. При повторной люмбальной пункции (18.05.2016) анализ спинномозговой жидкости: цвет желтый; прозрачность слабо-мутная; цитоз 388/мкл; нейтрофилы 49%; моноциты 10%; лимфоциты 41%; белок 4,34 г/л; «сеточка» – положительно; сахар 2,9 ммоль/л. При этом в ликворе по методу GeneXpert выявлены ДНК МБТ с сохраненной чувствительностью к рифампицину, микроскопия ликвора оказалась отрицательной. В мокроте МБТ не обнаружены ни одним из имеющихся методов на протяжении всего периода наблюдения пациентки. В даль-

нейшем при посеве ликвора на твердую питательную среду получены до 100 колоний МБТ с чувствительностью к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу, канамицину. После верификации заболевания выставлен диагноз: генерализованный туберкулез – милиарный туберкулез легких, туберкулезный менингит, в ликворе по GeneXpert.

На фоне лечения отмечалась положительная клинико-рентгенологическая динамика: уменьшились менингеальные симптомы, диссеминация в легких на рентгенограммах не определялась. В связи с улучшением состояния 27.05.2016 пациентка переведена в общую палату, лечение продолжено в том же объеме. С 31.05.2016 принято совместное с ревматологом решение постепенно понижать дозу преднизолона.

На фоне снижения преднизолона до 25 мг у пациентки вновь появилась отрицательная динамика СКВ в виде возобновления лихорадки, болей в суставах, диареи, появления ярких эритематозных высыпаний на лице (рис. 2), геморрагических высыпаний на нижних конечностях (рис. 3), выраженных явлений хейлита, язв полости рта (рис. 4). В общем анализе крови также наблюдалась отрицательная динамика: лейкопения ($2,6 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($113 \times 10^9/\text{л}$), гипокалиемия

(2,9 ммоль/л), гипопропротеинемия (57,6 г/л). Состояние было оценено как прогрессирование СКВ, связанное с быстрым снижением дозы глюкокортикоидов.



Рис. 2. Васкулитная «бабочка» у больной СКВ



Рис. 3. Геморрагические высыпания на нижних конечностях



Рис. 4. Люпус-хейлит, язвы в полости рта, энантема мягкого нёба

Консультация ревматолога (16.06.2016) определила диагноз: системная красная волчанка, хроническое течение, высокой степени активности – полиартрит, нефрит ФН II, гепатоспленомегалия, гематологические нарушения: лейкопения, тромбоцитопения, анемия, геморрагический васкулит; конституциональные симптомы: лихорадка, положительные SmAT к нуклеосомам, RNP/Sm, РФ. После отмены всех ПТП доза преднизолона вновь была увеличена до 40 мг/сут, к лечению присоединили плаквенил 400 мг/сут, верошпирон 150 мг/сут, инфузионно 4%-й раствор калия хлорида 100,0. Местно применялась солкосероловая мазь, денталь-мазь, орошение слизистой мирамистином, хлоргексидином. В связи с проведением адекватной терапии уменьшилась яркость «бабочки», явления стоматита купировались.

В связи с сопутствующей патологией и распространенностью туберкулезного процесса 20.06.2016 вновь была пересмотрена схема противотуберкулезного лечения, исключались препараты, дающие подобные побочные явления: моксифлоксацин 0,4; капреомицин 1,0; этамбутол 1,2; циклосерин 0,5; ПАСК 8,0. Но при этом на прием ПАСКа через неделю развились побочные реакции: боли в животе, трудно купируемая профузная диарея. Препарат исключен из схемы, и более 1 мес пациентка находилась на симптоматической терапии по купированию диареи, тошноты, изжоги.

Лечение туберкулеза было возобновлено 21.07.2016 по индивидуальной схеме: этамбутол 1,2; моксифлоксацин 0,4; капреомицин 1,0; циклосерин 0,25 с последующим увеличением дозы до 0,5; также проводилась симптоматическая терапия. Шестого сентября 2016 г. возобновлено снижение дозы преднизолона по 0,5 таблетки каждые 5 дней (до 10 мг). На фоне лечения наблюдалась положительная динамика: купировались головные боли, диарея, тошнота, исчезли на лице эритема, на ногах геморрагическая сыпь, хейлит, язвы в полости рта, нормализовались показатели крови.

Девятого декабря 2016 г. состояние вновь ухудшилось, появились признаки почечной недостаточности (увеличился креатинин с 80 мкмоль до 110, обнаружен белок в моче). Состояние расценено как побочное действие на капреомицин (отменен). В связи с прогрессирующей почечной недостаточностью с присоединением анемии тяжелой степени с 13.12.2016 отменены все ПТП. В условиях ОАР проводилась дезинтоксикационная и корригирующая терапия. Сделана КТ

головного мозга с контрастированием, где выявлена умеренная гидроцефалия желудочков головного мозга без отрицательной динамики. На рентгенограмме органов грудной – клетки без очаговых и инфильтративных изменений. При стабилизации состояния с 04.01.2017 постепенно возвращены ПТП: изониазид 0,3; пиразинамид 2,0; этамбутол 1,2. На прием пиразинамида развился «суставной» синдром, препарат отменен. Шестого февраля 2017 г. представлена на врачебную комиссию, где вновь утверждена индивидуальная схема лечения: изониазид 0,3; этамбутол 1,2; моксифлоксацин 0,4; циклосерин 0,75. В связи с удовлетворительным состоянием и нормализацией лабораторных показателей выписана на амбулаторное лечение с общим курсом терапии не менее 12 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инфекционные процессы – наиболее частые сопутствующие заболевания и состояния при СКВ, часто определяют не только тяжесть состояния больного, но и прогноз заболевания. Уровень заболеваемости туберкулезом в РФ остается высоким, несмотря на снижение, которое наблюдается в последние годы (начиная с 2008 г.). В нашей стране именно развития туберкулеза ревматологи опасаются чаще всего у своих пациентов, особенно при применении иммуносупрессивной терапии, в частности кортикостероидов (КС). Глюкокортикоидная терапия является неотъемлемым аспектом ведения пациентов с СКВ, что обусловлено высокой эффективностью этих препаратов в снижении активности заболевания. Данная терапия назначается на длительный срок, в основном пожизненно.

Одним из этапов в использовании глюкокортикоидов при СКВ является метод внутривенного введения сверхвысоких доз (пульс-терапии), который доказывает убедительную эффективность у наиболее тяжелых больных. Обладая выраженными противовоспалительными и иммунорегуляторными эффектами пульс-терапия КС воздействует на систему цитокинов и фактора некроза опухоли, в значительной степени подавляет транскрипцию генов металлопротеиназы и липокортина, снижая выраженность воспалительных реакций. Но при этом высокие дозы глюкокортикоидов могут значительно снизить фагоцитарную способность клеток, замедлить пролиферацию соединительно-тканых элементов, нарушить продукцию антител, усиление распада белка и замедление его синтеза. Вследствие такого влияния КС на организм резко подавляет-

ся сопротивляемость его к инфекции, что является не только основным фактором риска развития туберкулеза у данных больных, но и способствует гиподиагностике туберкулеза [11]. Туберкулезный процесс, протекающий в условиях измененной реактивности организма под влиянием принимаемых КС и тяжелого нетуберкулезного заболевания, характеризуется своеобразием клинико-морфологической картины [4, 6, 12, 13]. Это выражается склонностью к активации латентного туберкулеза во внутригрудных лимфатических узлах, гематогенным рассеиванием инфекции, казеозным некрозом очагов, скудным содержанием эпителиоидных и гигантских клеток в туберкулезных бугорках, замедленным образованием грануляционной и фиброзной ткани в очагах поражения. Поэтому проведение обследования на наличие туберкулеза у пациентов с СКВ, особенно перед назначением иммуносупрессивной терапии, обязательно.

Оценивая анамнез, результаты кожных проб, факторы риска, данные рентгенограмм и КТ на предмет остаточных изменений после спонтанного излечения туберкулеза, фтизиатры должны определить риск развития туберкулеза на пульс-терапию СКВ с назначением химиопрофилактики. В приведенном клиническом наблюдении фтизиатр не учел эпидемиологический фактор риска развития туберкулеза (непродолжительный контакт с братом, больным туберкулезом) и данные обследования (гиперергические результаты иммунологических проб). В то же время и ревматологи допустили тактическую ошибку (учитывая гиперпробы) с назначением пульс-терапии, не обсудив клиническую ситуацию с фтизиатром.

Итак, клинический случай обозначил моменты, на которые необходимо обратить внимание.

1. При проведении пульс-терапии пациентам СКВ признаки (симптомы) туберкулеза и системного заболевания могут имитировать друг друга, особенно при поражении ЦНС, что может привести к затягиванию диагностики.

2. Токсические реакции противотуберкулезных лекарственных средств, проявляющиеся в виде кожной сыпи, артралгии, нефротоксичности, анемии, тромбоцитопении и симптомами поражения ЦНС могут также имитировать признаки (симптомы) СКВ и, следовательно, усложнять их дифференциацию и коррекцию.

3. Рифампицин индуцирует множество ферментов в метаболических путях, особенно тех, которые связаны с системой цитохрома P450. При терапии рифампицином повышается активность метаболических ферментов, что приводит

к снижению в сыворотке крови концентраций многих лекарственных средств, включая кортикостероиды, иногда до субтерапевтических уровней. В связи с этим для достижения устойчивой ремиссии СКВ и эффективности лечения туберкулеза коррекцию дозы КС необходимо проводить с осторожностью.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностики и лечения туберкулеза легких у пациентки с СКВ. Несмотря на трудности течения коморбидных заболеваний, при адекватной индивидуальной химиотерапии милиарного туберкулеза легких, туберкулезного менингита и СКВ возможен благоприятный исход.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Falagas M.E., Voidonikola T.P., Angelousi A.G. Tuberculosis in patients with systemic rheumatic or pulmonary diseases treated with glucocorticosteroids and the preventive role of isoniazid: a review of the available evidence // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007; 30: 477–486.
2. Yun J.E., Lee S.W., Kim T.H. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea // *Clin. Exp. Rheumatol*. 2002; 20: 127–132.
3. Sayarlioglu M., Inanc M., Kamali S. Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization // *Lupus*. 2004; 13: 274–278.
4. Белов Б.С., Соловьев С.К., Ключкина Н.Г., Тарасова Г.М., Полянская М.В. Коморбидные инфекции у больных системной красной волчанкой: современное состояние проблемы // *Научно-практическая ревматология*. 2016; (54) 4: 469–477.
5. Pasoto S.G., Borba E.F., Bonfa E., Shinjo S.K. Lupus pleuritis: a relevant risk factor for pulmonary tuberculosis // *Lupus*. 2010; 19: 1585–1590.
6. Ключкина Н.Г., Асеева Е.А., Никонорова Н.О. Поражение легких при системной красной волчанке: хорошо известные факты и нерешенные вопросы // *Научно-практическая ревматология*. 2016; (54) 5: 578–589.
7. Crispien C., Liou S.-N.C., Kis-Toth K. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances // *Trends in Molecular Medicine*. 2010; 16 (2): 47–57.
8. Pathak S., Mohan C. Cellular and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus: lessons from animal models // *Pathak and Mohan Arthritis Research & Therapy*. 2011, 13: 241–250.
9. Blanco P., Pitard V., Viillard J.F. Increase in activated CD8+ T lymphocytes expressing perforin and granzyme B correlates with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 201–211.
10. Tam L.S., Li E.K., Wong S.M., Szeto C.C. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong // *Scand. J. Rheumatol*. 2002; 31: 296–300.
11. Jick S.S., Lieberman E.S., Rahman M.U., Choi H.K. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis // *Arthritis. Rheum*. 2006. 15; 55(1): 19–26.
12. Zhang L., Wang D.X., Ma L. Aclinical study of tuberculosis infection in systemic lupus erythematosus // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2008; 47: 808–810.
13. Rovinsky J., Kovalancik M., Kristufek P. Contribution to the problem of occurrence of tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus // *Z. Rheumatol*. 1996; 55 (3): 180–187.
14. Ключкина Н.Г. Проблема коморбидности при системной красной волчанке // *РМЖ*. 2015; 7: 370.

Поступила в редакцию 20.04.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

Филинюк Ольга Владимировна, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, СибГМУ, г. Томск.

Елисеева Лариса Васильевна, зав. ревматологическим отделением терапевтических клиник, СибГМУ, г. Томск.

Денисова Ольга Александровна, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, саркоидолог, СибГМУ, г. Томск.

Степанова Екатерина Петровна, врач-фтизиатр, ТФМЦ, г. Томск.

Голубчиков Петр Николаевич, зам. главного врача по медицинской части, ТФМЦ, г. Томск.

(✉) Филинюк Ольга Владимировна, e-mail: filinyuk.olga@yandex.ru

УДК 616.24-002.2-079.4:616.5-002.525.2

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-187-194

For citation: Filinyuk O.V., Eliseeva L.V., Denisova O.A., Stepanova E.P., Golubchikov P.N. Generalized tuberculosis in association with systemic lupus erythematosus on a background of methylprednisolone pulse therapy: difficulties of diagnostics and treatment. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (2): 187–194

Generalized tuberculosis in association with systemic lupus erythematosus on a background of methylprednisolone pulse therapy: difficulties of diagnostics and treatment

Filinyuk O.V.¹, Eliseeva L.V.¹, Denisova O.A.¹, Stepanova E.P.², Golubchikov P.N.²

¹ Siberian State Medical University
2, Moskov Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Tomsk Phthisiopulmonological Medical Center
17/1, Str. R. Luksemburg, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) and a high-dosage corticosteroid therapy both are risk factors of tuberculosis development. The clinical case presented demonstrates the difficulties of diagnostics and simultaneous therapy of comorbid diseases, which are followed by a multisystemic tuberculosis on the one hand, and a highly active SLE resulting from tubercular regimen on the other. Our experience shows the importance of antituberculosis drug prescription in accordance with a personal chemotherapy acceptability.

Key words: systemic lupus erythematosus, pulse therapy, miliary tuberculosis, tuberculous meningitis, tubercular regimen.

REFERENCES

1. Falagas M.E., Voidonikola T.P., Angelousi A.G. Tuberculosis in patients with systemic rheumatic or pulmonary diseases treated with glucocorticosteroids and the preventive role of isoniazid: a review of the available evidence // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007; 30: 477 – 486.
2. Yun J.E., Lee S.W., Kim T.H. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea // *Clin. Exp. Rheumatol*. 2002; 20: 127–132.
3. Sayarlioglu M., Inanc M., Kamali S. Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization // *Lupus*. 2004; 13: 274–278.
4. Belov B.S., Solovyev S.K., Klyukvina N.G., Tarasova G.M., Polyanskaya M.V. Comorbidnye infekcii u bolnykh sistemnoy crasnoy volchankoy: sovremennoe sostoyanie problem [Comorbid infections in patients with systemic lupus erythematosus: State-of-the-art] // *Nauchno-practicheskaiy revmatologiya – Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54 (4): 469–477 (in Russian)].
5. Pasoto S.G., Borba E.F., Bonfa E., Shinjo S.K. Lupus pleuritis: a relevant risk factor for pulmonary tuberculosis // *Lupus*. 2010; 19: 1585–1590.
6. Klyukvina N.G., Aseeva E.A., Nikonorova N.O. Porazhenie legkikh pri sistemnoy krasnoy volchanke: khorosho izvestnyye factye i nereschennyye voprosy [Lung involvement in systemic lupus erythematosus: well-known facts and unsolved issue] // *Nauchno-practicheskaiy revmatologiya – Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54 (5): 578–589 (in Russian).
7. Crispin C., Liossis S-N.C., Kis-Toth K. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances // *Trends in Molecular Medicine*. 2010; 16 (2): 47–57.
8. Pathak S., Mohan C. Cellular and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus: lessons from animal models // *Pathak and Mohan Arthritis Research & Therapy*. 2011, 13: 241–250.
9. Blanco P., Pitard V., Viallard J.F. Increase in activated CD8+ T lymphocytes expressing perforin and granzyme B correlates with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 201–211.
10. Tam L.S., Li E.K., Wong S.M., Szeto C.C. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with

- systemic lupus erythematosus in Hong Kong // *Scand. J. Rheumatol.* 2002; 31: 296–300.
11. Jick S.S., E.S. Lieberman, M.U. Rahman, Choi H.K. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis // *Arthritis Rheum.* 2006. 15; 55(1): 19–26.
12. Zhang L., Wang D.X., Ma L. Aclinical study of tuberculosis infection in systemic lupus erythematosus // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2008; 47: 808–810.
13. Rovensky J., Kovalancik M., Kristufek P. Contribution to the problem of occurrence of tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus // *Z. Rheumatol.* 1996; 55 (3): 180–187.
14. Klyukvina N.G. Problema comorbidnosti pri sistemnoy krasnoy volchanke [The problem of comorbidity in systemic lupus erythematosus] // *Rossiyskiy Medecinskiy Zhurnal – Russian Medical Journal.* 2015; 7: 370 (in Russian).

Received April 20.2017

Accepted May 10.2017

Filinyuk Olga V., DM, Associate Professor, Head of the Phthisiology and Pulmonology Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Eliseeva Larissa V., Rheumatologist, Head of Rheumatology Department of Therapeutic Clinics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Denisova Olga A., PhD, Assistant of the Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine Department, Sarcoidologist, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Stepanova Catherine P., Phthisiatrician, Tomsk Phthisiopulmonologic Medical Center, Tomsk, Russian Federation.

Golubchikov Peter N., Phthisiatrician, Deputy Chief Mmedical Officer, Tomsk Phthisiopulmonologic Medical Center, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Filinyuk Olga V.**, e-mail: filinyuk.olga@yandex.ru.