

СИСТЕМЕН ЛУПУС ПРИ МЪЖЕ – КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНИ, ИМУНОЛОГИЧНИ И ХИСТОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Ат. Кундурджиев¹, М. Николова¹, А. Костадинова¹, Д. Генев¹, М. Христова¹, Н. Колева¹, Р. Ганчева², Зл. Коларов², Д. Кюркчиев³, Е. Тодорова³, Д. Монов⁴, К. Чупетловска⁴, Т. Тодоров⁵, В. Минкова⁵, Ю. Ананиев⁶

¹Клиника по нефрология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, МУ – София, България

²Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, МУ – София, България

³Лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, МУ – София, България

⁴Клиника по интензивно лечение, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, МУ – София, България

⁵Катедра по обща и клинична патология, МУ – София, България

⁶Катедра по обща и клинична патология, Медицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора, България

Резюме. Системният лупус еритематозус е хронично, системно, органонеспецифично, аутоимунно заболяване, което засяга всички органи и системи в човешкия организъм и се характеризира със синтез на антитела към ядрени антигени. В Европа честотата му достига 1:2500 души. Засяга по-често жени (съотношение жени:мъже = 9:1) във фертилна възраст (15-45 г.). Протичането му при мъже се характеризира с по-агресивен клиничен ход, често развитие на сериозни усложнения като васкулит, засягане на централната нервна система, антифосфолипиден синдром и др. За период от 4 г. (2016-2019 г.) в Клиниката по нефрология към УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София, бяха проследени 18 мъже със системен лупус, 11 с биопсично доказано бъбречно засягане и 7 без клинично-лабораторни данни за значимо бъбречно засягане (протеинурия < 0.5 г/24 ч, липса на еритроцитурия и цилиндрурия, нормална бъбречна функция), на средна възраст към диагностициране на заболяването 42.7 ± 12.5 г. Всички пациенти бяха лекувани с патогенетични средства (кортикостероиди + цитотоксични агенти). При трима имаше данни за вторичен антифосфолипиден синдром, при 1 – възпалително заболяване на дебелото черво, при 1 – серонегативна спондилоартропатия. Тримата пациенти имаха захарен диабет тип 2. Авторите обсъждат клиничните, имунологичните и хистологичните особености и терапевтичния подход при мъже със системен лупус.

Ключови думи: системен лупус, лупусен нефрит, антифосфолипиден синдром, мъжки пол, клинични особености, аутоантитела, лечение

ВЪВЕДЕНИЕ

Системният лупус еритематозус е хронично, системно, органонеспецифично, аутоимунно заболяване, което засяга всички органи и системи в човешкия организъм и се характеризира със синтез на антитела към ядрени антигени [1]. В Европа честотата му достига 1:2500 души. Засяга по-често жени (съотношение жени:мъже = 8-15:1) във фертилна възраст (15-45 г.) [2].

Протичането му при мъже се характеризира с по-агресивен клиничен ход, често развитие на сериозни усложнения, като дискоидни лезии/васкулит, серозит, тромбози, засягане на централната нервна система, лупусен нефрит и др. [3, 4].

Целта на нашето проучване беше оценка на клинично-лабораторните, имунологичните и хистологичните особености при мъже със системен лупус и значението на тези показатели за терапевтичния подход.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За период от 4 г. (2016-2019 г.) в Клиниката по нефрология към УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София, бяха проследени 18 мъже със системен лупус, 11 с биопсично доказано бъбречно засягане и 7 без клинично-лабораторни данни за клинично значимо бъбречно засягане (протеинурия < 0.5 г/24 ч, липса на еритроцитурия и цилиндрурия, нормална бъбречна функция), на средна възраст при диагностициране на заболяването 39.6 ± 12.3 г. (22-63 г.). Всички изследвани мъже бяха от бялата раса. При трима имаше данни за захарен диабет тип 2, предхождащ появата на системния лупус.

Диагнозата системен лупус еритематозус (SLE) се основаваше на наличието на поне 4 класификационни критерия на ARA [5]. При анамнеза за тромбоемболични инциденти, със или без тромбоцитопения и положителни антифосфо-

липидни антитела и/или лупусен антикоагулант беше приемана диагнозата вторичен антифосфолипиден синдром (SAPS).

При всички пациенти бяха снети подробна анамнеза и физикален статус, беше извършена абдоминална ехография, при необходимост – и ехокардиография, и ехография на шийната област.

При всички пациенти бяха извършени рутинни клиничнолабораторни изследвания на кръв (пълна кръвна картина, биохимични изследвания, чернодробни ензими, липидограма, електролити, коагулация), уринни изследвания (обща урина и протеинурия) – с помощта на стандартни методи; имунологични изследвания – антинуклеарни (ANA), анти-ДНК (DNA), антинеутофилни цитоплазмени (ANCA), антикардиолипинови антитела, лупусен антикоагулант (aPTT), фракции на комплемента; всички пациенти бяха изследвани за хроничен вирусен хепатит (HBs Ag и anti-HCV антитела, при необходимост – и вирусна репликация); при показания (протеинурия > 0.5 г/24 ч, еритроцитурия, цилиндрурия, влошена бъбречна функция) и при липса на медицински противопоказания или изричен отказ от пациента беше извършвана пункционна бъбречна биопсия (ПББ).

РЕЗУЛТАТИ

Всички изследвани от нас лица бяха от мъжки пол. Общо 4 критерия за поставяне на диагнозата SLE изпълваха 11 пациенти (7 със и 4 без данни за клинично значимо бъбречно засягане), 5 критерия

изпълваха 5 пациенти (3 със и 2 без клинично значимо бъбречно засягане), 6 критерия – 1 пациент със и 1 пациент без лупусен нефрит (таблица 1). При 11 от изследваните пациенти имаше показания за извършване на ПББ. Доказахме следните типове лупусен нефрит (ЛН): I клас ЛН доказахме при 2/11 (при единия пациент в комбинация с мезангиално отлагане на IgA, при втория – в комбинация с диабетна нефропатия), II клас – при 1, III клас – при 3 (при единия в комбинация с мезангиално отлагане на IgA), IV клас – при 4, V клас – при 1. При 1 пациент извършихме ребиопсия с данни за преход от IV към VI клас ЛН.

Разпределението на пациентите според изследваните критерии за диагнозата SLE е представено в таблица 2.

При пациентите с бъбречно засягане: протеинурия > 0.5 г/24 ч имаше при всички изследвани, > 1 г/24 ч – при 6, > 2 г/24 ч – при 3, > 3 г/24 ч с клинично-лабораторна констелация на разгърнат нефрозен синдром – при 2 (единият с клас IV, вторият с клас V лупусен нефрит). Еритроцитурия имаше при 7 пациенти. Азотна задръжка доказахме при 6, като при 3 след патогенетично лечение бъбречната функция се нормализира, а при 3 персистираше лекостепенна бъбречна недостатъчност (серумен креатинин под 150 мкмол/л). Проведеното патогенетично лечение доведе до намаляване на протеинурията при всички изследвани пациенти с бъбречно засягане, еритроцитурията се негативира при 2, азотната задръжка – при 3.

Таблица 1. Брой критерии за поставяне на диагнозата SLE при пациенти със и без данни за клинично значимо бъбречно засягане

Брой критерии	С бъбречно засягане	Без бъбречно засягане	p
4	7	4	p = NS
5	3	2	
6	1	1	

Таблица 2. Критерии за поставяне на диагнозата SLE при две подгрупи мъже – със и без бъбречно засягане

Критерий/брой пациенти със SLE	С бъбречно засягане	Без бъбречно засягане
Бъбречно засягане	11	-
Хематологично засягане	1	1
Кожно засягане (пеперудообразен или дискоиден обрив)	9	7
Фоточувствителност	-	3
Орални улцерации	1	1
Ставно засягане	9	4
Серозит	1	1
Положителни ANA	9	7
Положителни DNA	8	5
Засягане на централната нервна система	1	1

При един пациент с бъбречно засягане (III клас ЛН) имаше хроничен хепатит В, на лечение с ламивудин.

ANA бяха положителни при 9/11 с бъбречно засягане и 7/7 без. DNA бяха положителни при 8/11 със и 5/7 без бъбречно засягане. Антикардиолипнови антитела доказахме при 2/11 с бъбречно засягане и при 1/7 без бъбречно засягане – и при тримата в комбинация с тромботични инциденти в рамките на SAPS. При един пациент със SAPS, без данни за клинично значимо бъбречно засягане, имаше орални и кожни улцерации и засягане на централната нервна система, при двама с бъбречно засягане – инсулти (засягане на централната нервна система) в рамките на SAPS.

Всички пациенти бяха лекувани с патогенетични средства, както следва:

- монотерапия с кортикостероид – 7/11 пациенти с бъбречно засягане,
- с кортикостероиди + антималярик – 1/11 със и 5/7 без бъбречно засягане;
- с кортикостероиди + имуновенин – 1/11 с бъбречно засягане;
- с кортикостероиди + антималярик + цитотоксичен агент – 2/11 със и 1/7 без бъбречно засягане.

Всички пациенти бяха на лечение с антикоагулант или антиагрегант. Тримата пациенти имаха захарен диабет тип 2 и бяха на антидиабетни средства.

Сравнителният анализ на мъжете със SLE със и без клинично значимо бъбречно засягане показва, че тези с доказан ЛН са на по-голяма възраст (42.6 ± 13.7 в сравнение с 34.9 ± 4.9 г.), с по-високи средни нива на серумния креатинин (189 ± 94.2 в сравнение със 78.2 ± 12.3 , $p < 0.05$, във връзка с бъбречното засягане!), при тях по-често се доказват ставно засягане и положителни DNA антитела. При нито един пациент с ЛН нямаше данни за фоточувствителност. Останалите клинични и имунологични показатели бяха без значими разлики между двете подгрупи.

ОБСЪЖДАНЕ

SLE е мултисистемна аутоимунна болест, която засяга по-често жени. Между 4 и 22% от пациентите със SLE обаче са мъже [2]. При тях се наблюдава по-тежко протичане, с по-често развитие на някои по-тежки органични прояви, като дискоидни кожни лезии, психоза, перикардит, лимфо- и тромбоцитопения и лупусен нефрит [6]. Според някои автори при мъжете възрастта към момента на диагностициране на заболяването е по-голяма [7], но други отхвърлят подобна връзка [8]. В нашата кохорта мъже със SLE клинично значимо бъбречно засягане е налице при 38.9% от изследваните, като при лицата с ЛН преобладават пролифера-

тивните нефропатии. Интересно е, че при двама пациенти се наблюдава и отлагане на IgA в мезангиума, което е в унисон с данните за възможното развитие на IgA нефрит при SLE [9]. При трима от нашите пациенти има анамнестични данни за придружаващ захарен диабет. Не трябва да се забравя, че наличието на захарен диабет тип 2 невинаги е свързано с развитие на диабетна нефропатия – възможно е бъбречните увреждания да са свързани с друга подлежаща болест, особено при наличие на еритроцитурия, положителни аутоантитела или несъответствие между давността на диабета и клинично-лабораторните белези за бъбречно засягане [10].

При изследваните от нас пациенти се наблюдава по-висока честота на кожното и ставното засягане при мъже и по-ниска на хематологичното, оралните улцерации и серозита в сравнение с описваната в литературата честота при жени [4], което налага извършването на допълнителни сравнителни анализи за българската популация.

Интересно е и че при част от пациентите не се доказват положителни ANA и/или DNA антитела, което е в унисон с данните в литературата за „серонегативен“ SLE, налагащ проследяване в динамика на титрите на аутоантителата [1].

Всички проследени пациенти са лекувани с кортикостероиди, със или без да се добави втори или трети агент, съответно антималярик, интравенозни имуноглобулини или цитотоксично средство, и при всички е прилаган антиагрегант или антикоагулант. Последната група медикаменти са особено важни при пациентите с бъбречно засягане и антифосфолипиден синдром, тъй като представляват част от профилактиката на съдовите инциденти.

В заключение, представената серия мъже със системен лупус демонстрира една рядка подгрупа лупусно болни, в която е висока честотата на кожното, бъбречното и ставното засягане и е по-ниска честотата на хематологичното засягане, оралните улцерации, серозита. При 3/18 (16.7%) има клинични и лабораторни данни за антифосфолипиден синдром. При част от пациентите не се доказват положителни ANA и/или DNA антитела, което налага повторното изследване на тези показатели в динамика. Не трябва да се забравя, че подлежащият захарен диабет невинаги е свързан с развитие на диабетна нефропатия – възможно е развитие и на други гломерулни увреждания. Освен това захарният диабет не е противопоказание за патогенетично лечение на имунните нефропатии. Необходими са по-широки сравнителни проучвания върху разликите в клиничните и лабораторните белези при мъжете и жените със SLE и значението на тези разлики за терапевтичното поведение.