

СПЕКТР КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ, АУТОАНТИТІЛ ТА РІВЕНЬ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ЧОЛОВІКІВ ІЗ СИСТЕМНИМ ЧЕРВОНИМ ВОВЧАКОМ

Яременко О.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2095-5819>

Коляденко Д.І. <https://orcid.org/0000-0002-9562-9367>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

daria.koliadenko@gmail.com

Актуальність. Частка чоловіків серед хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) складає лише 4-22%, проте відмінності у контексті клінічного перебігу та прогнозу захворювання у цієї групи пацієнтів вимагають детальнішого вивчення.

Ціль: оцінити спектр клінічних проявів, аутоантитіл та рівень маркерів запалення у чоловіків із СЧВ.

Матеріали та методи. Обстежено 371 хворого на СЧВ, серед яких було 321 жінка (86,5 %) та 50 чоловіків (13,5 %). Проведено кількісну і якісну оцінку залучення різних органів і систем з визначенням індексу активності SLEDAI та пошкодження SLICC/DI, а також оцінку рівнів маркерів запалення (швидкість осідання еритроцитів, С-реактивний білок) та спектру специфічних аутоантитіл (антитіла до двоспиральної ДНК, Sm, Ro/SSA, La/SSB, RNP, антифосфоліпідні антитіла).

Результати. У чоловіків із СЧВ достовірно рідше, ніж у жінок, спостерігались алопеція (18,0 % vs 33,0 %; $p=0,036$) і артралгії (22,0 % vs 40,0 %; $p=0,016$). Натомість нефрит з нефротичним синдромом більше, ніж утричі, частіше спостерігався у хворих на СЧВ чоловічої статі (14,3 %) порівняно з жінками (4,1 %, $p=0,032$). Виявлено також відмінність у частоті ураження серозних оболонок: у чоловіків достовірно частіше, порівняно з жінками, виявляли плеврит (36,7 % проти 21,6 %; $p=0,044$). У чоловіків рідше спостерігались ураження нервової системи (12,0 % проти 29,6 %; $p=0,007$), синдром Рейно (16,0 % проти 29,8 %; $p=0,05$) та синдром Шегрена (0 % проти 8,0 %; $p=0,023$) порівняно з жінками. Проте трофічні виразки спостерігались втричі частіше, ніж у жінок (14,3 % проти 3,5 %; $p=0,019$). Частота ураження системи фагоцитуючих мононуклеарів, серця, легень, конституційних симптомів, антифосфоліпідного синдрому, гематологічних проявів суттєво не відрізнялась між представниками обох статей. Не спостерігалось також статевих відмінностей щодо індексів активності SLEDAI і пошкодження SLICC, рівнів швидкості осідання еритроцитів, С-реактивного білку, комплементу С3, С4. У хворих на СЧВ чоловічої статі достовірно рідше виявляли антитіла до Ro/SSA, ніж у жінок (23,1 % і 58,5 %, відповідно; $p=0,033$).

Висновки. Для чоловіків з СЧВ характерними є менша, ніж у жінок, частота алопеції, артралгій, синдрому Рейно, ураження нервової системи, синдрому Шегрена. Проте у хворих на СЧВ чоловічої статі частіше виникає ураження нирок з нефротичним синдромом, ураження серозних оболонок у вигляді плевриту, а також трофічні виразки. Позитивність за антитілами до Ro/SSA у чоловіків із СЧВ спостерігається рідше, ніж у жінок.

Ключові слова: системний червоний вовчак, чоловіки, клінічні та лабораторні прояви.

Актуальність. Системний червоний вовчак (СЧВ) – системне захворювання сполучної тканини невідомої етіології, що характеризується порушенням толерантності до аутоантигенів клітинних ядер, цитоплазми і мембран з формуванням аутоантитіл до цих структур, розвитком імунотоксичного запалення і ураженням багатьох органів і систем. СЧВ розвивається насамперед у осіб жіночої статі, однак гендерне переважання коливається з віком. У вікових групах від 15 до 64 років захворюваність на СЧВ у жінок у 6-12 разів перевищує таку у чоловіків, тоді як у осіб віком менше 15 років і більше 64 років – лише у 2 рази [1]. У середньому співвідношення частоти СЧВ у жінок і чоловіків становить 10-15:1 у дорослих і 3-5:1 у дітей. СЧВ може виникати у будь-якому віці і має тенденцію дебютувати пізніше у чоловіків (з 5 по 7 десятиліття життя), ніж у жінок (з 3 по 5 десятиліття) [2].

Частота СЧВ у чоловіків серед загального пулу хворих коливається від 4 до 22 % згідно даних

різних досліджень [3]. Причинами статевих відмінностей при СЧВ вважаються вплив ендогенних статевих гормонів, генетичні фактори (особливості статевих хромосом, часткова інактивність Х-хромосоми), епігенетичні фактори (експресія мікроРНК), фактори зовнішнього середовища, склад кишкової мікробіоти тощо [4].

Однією з найвагоміших причин вищої захворюваності на СЧВ у жінок вважається вплив ендогенних статевих гормонів (низький рівень андрогенів, тестостерону і прогестерону, високий рівень естрогенів і пролактину). На користь цієї гіпотези свідчить факт, що співвідношення захворюваності жінок і чоловіків є найвищим у репродуктивний період і нижчим у препубертатному та постменопаузальному періоді. Важливість ролі статевих гормонів у патогенезі СЧВ проілюстровано також на мишачих моделях вовчака: введення екзогенних естрогенів призводило до загострення СЧВ, тоді як андрогени мали протективний вплив [5].

Оваріоектомія у самок затримувала дебют захворювання, тоді як кастрація самців запускала ранній дебют важкого захворювання [6].

Первинні ефекти естрогенів здійснюються через естрогенові рецептори альфа і бета (ER α/β), що експресуються на більшості клітин імунної системи. На мишачих моделях вовчака доведено, що генетична недостатність ER α призводить до зменшення активності захворювання і кращої виживаності, тоді як дефіцит ER β майже не впливає на перебіг захворювання. Естрогени сприяють імунній відповіді з участю Т-хелперів 2 типу, посиленню синтезу інтерферону- α (ІФН- α), фактору некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), ІЛ-5, ІЛ-4, ІЛ-10. Естрогени та пролактин здатні стимулювати аутореактивні В-клітини, запускаючи втрату імунної толерантності та синтез ауоантитіл [6].

Принагідно варто зазначити, що статеві гормони відіграють важливе значення у виникненні і прогресуванні ниркових захворювань. Зокрема, 17 β -естрадіол здатен інгібувати запальні та проапоптичні процеси у нирковій тканині, натомість тестостерон і дегідроепіандростерон мають протилежний вплив. Тому жіноча стать вважається протективним фактором для багатьох захворювань нирок, таких як первинний гломерулонефрит, аутосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок, гіпертензивна нефропатія, ІгА-нефропатія. Проте ці дані не мають достатнього підтвердження в контексті ураження нирок при СЧВ [6].

Інша гіпотеза статевого диморфізму при СЧВ пов'язана з різним набором хромосом у чоловіків і жінок. Щонайменше 3 варіанти генів, асоційованих з підвищеним ризиком розвитку СЧВ, розташовані на Х-хромосомі (кіназа, асоційована з рецептором ІЛ-1, метил-СрG-зв'язувальний білок 2 і Toll-подібний рецептор 7) [7]. Чоловіки з синдромом Клайнфельтера (47,XXY) мають у 14 разів вищий ризик розвитку СЧВ, ніж чоловіки з каріотипом 46,XY, що підтверджує значення генів, пов'язаних з Х-хромосою [6]. Водночас каріотип 47,XXX у жінок передбачає збільшення відносного ризику СЧВ у 25 разів [8].

Вважається, що для розвитку СЧВ чоловіки потребують більшого кумулятивного генетичного навантаження, ніж жінки. Вивчали статеві відмінності генетичних локусів, асоційованих зі схильністю до СЧВ [6]. Вчені досліджували відмінності у частоті алелей у чоловіків і жінок, використовуючи 18 визначених незалежних аутосомних локусів генетичної схильності СЧВ. Генетичний ризик СЧВ був значно вищим у чоловіків порівняно

з жінками; зокрема, достовірно вищою була частота двох алелей у локусі HLA (rs3131379: ВШ 1,37 (95 % ДІ 1,14-1,66), $p=0,001$; rs1270942: ВШ 1,4 (95 % ДІ 1,16-1,69), $p=0,0005$). При цьому не було виявлено відмінностей у частоті виявлення алелей ризику СЧВ у представників обох статей контрольної групи.

Останніми роками активно вивчається значення епігенетичних механізмів у патогенезі СЧВ, таких як метилювання ДНК, модифікація гістонів, регуляція на рівні РНК тощо. Зокрема, доведено, що деметилювання ДНК у Т-лімфоцитах може викликати загострення СЧВ. Виявлено, що чоловіки з СЧВ потребують більшого генетичного ризику та вищого ступеня деметилювання ДНК у Т-клітинах для досягнення активності СЧВ такого ж ступеня, як у жінок [9].

Статеві відмінності у експресії Toll-подібних рецепторів (TLR) і мікроРНК також можуть мати значення у більшій поширеності СЧВ серед жінок. TLR7 і TLR8 кодуються сусідніми генами на Х-хромосомі і здатні уникати інактивації Х-хромосоми у жінок, призводячи до збільшення продукції ІФН- α і синтезу імуноглобулінів В-клітинами. Водночас Х-хромосома має значну кількість послідовностей, що кодують 118 різних мікроРНК, тоді як Y-хромосома кодує лише 4. У жінок з СЧВ порушення експресії мікроРНК може виникати через механізми за участі естрогенів [8].

Примітно, що час початку захворювання, клінічні прояви, коморбідність та перебіг захворювання значно відрізняються у пацієнтів чоловічої та жіночої статі. У мультинаціональній когорті LUMINA чоловіки мали більш раптовий початок і вищий початковий індекс ураження, тяжчий перебіг захворювання і гірші віддалені наслідки [10]. За даними когортного дослідження RELESSER, у чоловіків з СЧВ частіше спостерігались коморбідні серцево-судинні захворювання та була вищою частота госпіталізацій [11].

За результатами когортного дослідження інституту Джонса Хопкінса, у чоловіків з СЧВ частіше, ніж у жінок, спостерігається люпус-нефрит, гіпертензія, тромбози, гематологічні і серологічні реакції (антитіла (АТ) до Sm, двоспіральної ДНК (дсДНК), антифосфоліпідні АТ (АФЛІ-АТ), низький рівень комплементу), однак рідше – дерматит за типом «метелика», фотосенсибілізація, виразки у ротовій порожнині, алопеція, синдром Рейно, артралгії. У дебюті захворювання у чоловіків порівняно з жінками рідше виникає артрит і частіше – серозит і дискоїдний вовчак [12].

Чоловіча стать є одним з предикторів розвитку термінальної стадії хронічної хвороби нирок при СЧВ [13]. Люпус-нефрит в дебюті СЧВ виникає у 25 % випадків і є прогностично несприятливим фактором. У більшості випадків ураження нирок розвивається протягом перших 3 років після встановлення діагнозу СЧВ. Проте у 5 % хворих, особливо у чоловіків після 40 років, ознаки люпус-нефриту можуть виникати за декілька років до появи інших клінічних проявів СЧВ. Тяжкий перебіг вовчакового нефриту зазвичай спостерігається у осіб молодого віку.

За результатами найновіших досліджень, частота вовчакового нефриту II і III класів у хворих чоловічої статі з дебютом СЧВ у дитячому віці (до 18 років) була достовірно вищою, а IV класу – достовірно нижчою, ніж у хворих жіночої статі ($p=0,001$). Частота виявлення АТ-дсДНК у хлопчиків з люпус-нефритом була достовірно вищою порівняно з хворими на СЧВ цієї ж статі без ураження нирок ($p=0,035$). Натомість АФЛ-АТ у хворих з нефритом виявлялись значно рідше ($p=0,012$). Цікаво, що 7 % хлопчиків і лише 1,3 % дівчаток з СЧВ мали маму або тата з СЧВ ($p<0,0002$). Загалом 15 % хлопчиків і 5 % дівчаток з СЧВ мали близького родича з СЧВ ($p<0,001$), що теж підтверджує особливе значення генетичних факторів у розвитку СЧВ у осіб чоловічої статі [14].

Загалом існуючі літературні дані про особливості перебігу СЧВ у чоловіків залишаються неоднозначними і потребують детальнішого вивчення. Нами не знайдено опублікованої інформації про клініко-лабораторні відмінності між хворими на СЧВ різної статі в Україні.

Ціль: оцінити спектр клінічних проявів, аутоантитіл та рівень маркерів запалення у чоловіків із СЧВ порівняно з особами жіночої статі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження було включено 371 хворого на СЧВ, які на амбулаторному та стаціонарному етапах лікування перебували під спостереженням співробітників кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця за період з 1994 по 2022 рік. Серед них були 321 жінка (86,5 %) та 50 чоловіків (13,5 %). Діагноз СЧВ встановлювали відповідно до критеріїв EULAR/ACR (2019) [15]. Всім хворим, які первинно потрапили під спостереження до 2019 року, діагноз було переглянуто на предмет відповідності вказаним вище критеріям. За результатами такого перегляду, з первинного пулу хворих було виключено 11 хворих. Ретроспективна

частина дослідження (239 хворих за період до жовтня 2019 р.) ґрунтувалася на аналізі даних історії хвороби хворих з верифікованим, згідно класифікаційних критеріїв 2019 р., діагнозом СЧВ. Проведено кількісну і якісну оцінку залучення різних органів і систем з визначенням індексів активності (SLEDAI) [16] та пошкодження (SLICC/DI) [17], а також рівнів маркерів запалення (швидкість осідання еритроцитів – ШОЕ, С-реактивний білок – СРБ) та спектру специфічних аутоантитіл (АТ-дсДНК, -Sm, -Ro/SSA, -La/SSB, рибонуклеопротеїну (RNP), АФЛ-АТ). Для статистичної обробки використовували програмне забезпечення IBM SPSS Statistics 22.0. Для порівнянь якісних ознак (частоти виявлення) використовували критерій χ^2 , для кількісних ознак у незалежних вибірках – непараметричний критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні. Відмінність між особами чоловічої та жіночої статі вважалась достовірною при $p<0,05$.

Результати аналізу основних анамнестичних, демографічних та клінічних показників хворих на СЧВ наведено в таблиці 1. Як видно з таблиці, серед загальної когорти обстежених було значно більше жінок (86,5 %), співвідношення жінок і чоловіків становило 6,4:1. При цьому найбільше відношення частки жінок до чоловіків спостерігалось у групі з віком дебюту СЧВ від 19 до 44 років – 12:1, тоді як серед хворих з дебютом захворювання у віці ≤ 18 років та ≥ 45 років співвідношення жінок і чоловіків було приблизно однаковим (3,5:1 і 3,8:1, відповідно). Представники обох статей статистично не відрізнялись за віком на момент дебюту СЧВ та тривалістю захворювання, проте вік чоловіків на момент звернення був достовірно меншим порівняно з жінками. Частота застосування глюкокортикоїдів (ГК) і гідроксихлорохіну на момент звернення у пацієнтів різної статі була співставною. Середня добова доза пероральних ГК по преднізолону на час обстеження також не відрізнялась: 10 (7,5-16) мг у жінок і 10 (10-25) мг у чоловіків.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно отриманих нами результатів (табл. 2), особливостей ураження шкіри у чоловіків, порівняно з жінками, виявлено не було. Хоча частота еритематозного висипу на обличчі у вигляді метелика та дискоїдного висипу у чоловіків була дещо нижчою, ця відмінність не досягла статистичної значущості. Проте спостерігалась значуща відмінність частоти ураження придатків шкіри між групами: у хворих на СЧВ чоловічої статі алопеція

зустрічалась достовірно рідше (18,0 %) порівняно з жінками (33,0 %, $p=0,036$). Частота ураження слизових оболонок у чоловіків і жінок з СЧВ суттєво не відрізнялась. Водночас чоловіки із СЧВ

достовірно рідше мали синдром Шегрена (0 %), ніж жінки (8,0 %, $p=0,023$).

Не виявлено статевих відмінностей щодо частоти ураження опорно-рухового апарату загалом,

Таблиця 1

Характеристика хворих на СЧВ за основними анамнестичними, демографічними та клінічними показниками

	Загалом	Жінки	Чоловіки	p
Кількість пацієнтів	371	321 (86,5%)	50 (13,5%)	<0,001*
Вік дебюту ≤18 років	54 (19,9%)	42 (17,8%)	12 (34,3%)	0,059
Вік дебюту 19-44 роки	169 (62,4%)	156 (66,1%)	13 (37,1%)	0,002*
Вік дебюту ≥45 років	48 (17,7%)	38 (16,1%)	10 (28,6%)	0,145
Вік на момент звернення, роки [#]	36 (26-48)	37 (26-48)	27,5 (21-53)	0,045*
Вік на момент дебюту, роки [#]	27 (20-39)	27 (21-39)	21,5 (17-47)	0,157
Тривалість захворювання, міс [#]	51 (22-120)	60 (23-120)	43,5 (10-96)	0,069
Лікування на момент звернення:				
- глюкокортикоїди	46,9%	47,3%	44,7%	0,905
- гідроксихлорохін	43,3%	42,4%	48,7%	0,583

Примітка: * достовірна відмінність між жінками і чоловіками;
[#] дані представлено у вигляді медіани та першого і третього квартилей, Ме (Q1-QIII)

Таблиця 2

Клінічні та лабораторні прояви СЧВ у хворих різної статі

Клінічний домен	Жінки		Чоловіки		p
	N	% (95% ДІ)	N	% (95% ДІ)	
Шкірні прояви	218	68,3 (63,1-73,3)	28	57,1 (42,8-70,9)	0,175
Еритема-«метелик»	119	37,4 (32,2-42,8)	14	28,6 (16,6-42,3)	0,290
Дискоїдний висип	12	3,8 (2,0-6,2)	0	0,0 (0,0-3,9)	0,251
Фотосенсибілізація	29	9,1 (6,2-12,5)	5	10,4 (3,3-20,8)	0,984
Алопеція	105	33,0 (28,0-38,3)	9	18,0 (8,5-30,1)	0,036*
Ураження слизових оболонок	102	32,0 (27,0-37,2)	22	44,9 (31,0-59,2)	0,115
Ураження опорно-рухового апарату	281	87,8 (84,0-91,2)	44	88,0 (77,4-95,6)	0,849
Артралгії	128	40,0 (34,7-45,4)	11	22,0 (11,5-34,7)	0,016*
Плеврит	69	21,6 (17,3-26,3)	18	36,7 (23,6-50,9)	0,044*
Перикардит	84	26,3 (21,7-31,3)	11	22,4 (11,8-35,4)	0,682
Нефрит	141	44,3 (38,9-49,8)	27	55,1 (40,8-69,0)	0,212
Нефротичний синдром	13	4,1 (2,2-6,5)	7	14,3 (5,8-25,7)	0,032*
Ураження нервової системи	95	29,6 (24,7-34,7)	6	12,0 (4,4-22,6)	0,007*
Лімфаденопатія	165	51,7 (46,2-57,2)	29	59,2 (44,9-72,7)	0,413
Синдром Рейно	89	29,8 (24,7-35,1)	8	16,0 (7,1-27,6)	0,05*
Сітчасте ліведо	41	12,9 (9,4-16,8)	5	8,5 (2,2-18,4)	0,523
Тромбоз артерій/вен	13	7,5 (4,1-11,9)	4	16,0 (4,1-33,6)	0,348
Трофічні виразки	11	3,5 (1,7-5,7)	7	14,3 (5,8-25,7)	0,019*
АФЛС	27	9,2 (6,2-12,8)	5	10,9 (3,5-21,7)	0,936
Ураження легень	136	42,6 (37,3-48,1)	27	55,1 (40,8-69,0)	0,140
Ураження серця	192	60,2 (54,8-65,5)	34	69,4 (55,5-81,7)	0,276
Гематологічні прояви	91	74,6 (66,4-82,0)	16	76,2 (54,8-92,2)	0,905
Гемолітична анемія	56	50,0 (40,7-59,3)	18	69,2 (49,5-85,8)	0,116
Лейкопенія	58	53,2 (43,7-62,6)	13	65,0 (41,9-84,9)	0,461
Тромбоцитопенія	37	34,3 (25,5-43,5)	8	38,1 (18,0-60,7)	0,928
Лихоманка	91	29,5 (24,6-34,8)	15	31,9 (19,2-46,2)	0,873
Схуднення	48	17,1 (12,9-21,7)	5	10,9 (3,5-21,7)	0,374
Синдром Шегрена	23	8,0 (5,1-11,4)	0	0,0 (0,0-4,0)	0,023*

Примітка: * достовірна відмінність між групами; АФЛС – антифосфоліпідний синдром.

хоча частота артралгій у чоловіків була вдвічі нижчою (22,0 %), ніж у жінок (40,0 %, $p=0,016$). Частота і спектр ураження системи фагоцитуючих мононуклеарів, серця, легень у чоловіків і жінок суттєво не відрізнялись.

Частота ураження нирок у чоловіків із СЧВ була дещо вищою (55,1 %) порівняно з жінками (44,3%), проте відмінність не була статистично значущою ($p=0,212$). Водночас нефрит з нефротичним синдромом більше, ніж втричі, частіше спостерігався у хворих на СЧВ чоловічої статі (14,3 %) порівняно з жінками (4,1 %, $p=0,032$).

Виявлено також відмінність у частоті ураження серозних оболонок. Так, у чоловіків достовірно частіше, ніж у жінок, виявляли плеврит (36,7 % порівняно з 21,6 %, $p=0,044$). Водночас частота розвитку перикардиту у осіб різної статі не відрізнялась. Ураження нервової системи у чоловіків спостерігалось більше, ніж вдвічі, рідше (12,0 %), ніж у жінок (29,6 %, $p=0,007$). Статевих відмінностей у частоті розвитку васкуліту, сітчастого ліведа, тромбозу артерій і вен виявлено не було. Проте у чоловіків із СЧВ втричі частіше, порівняно з жінками, спостерігались трофічні виразки (14,3 % проти 3,5 %, $p=0,019$). Натомість синдром Рейно у чоловіків спостерігався достовірно рідше, ніж у жінок (16,0 % та 29,8 % відповідно, $p=0,05$).

Антифосфоліпідний синдром (АФЛС) та конституційні симптоми (лихоманка, схуднення) зустрічались з однаковою частотою у хворих обох статей. Частота гематологічних проявів (гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія) також була приблизно однаковою у чоловіків і жінок.

Не спостерігалось статевих відмінностей щодо індексу активності SLEDAI та індексу пошкодження SLICC (табл. 3). Статистично значущих відмінностей між середніми значеннями ШОЕ і СРБ, С3 і С4 у чоловіків і жінок знайдено не було.

Таблиця 3

Рівень запальних маркерів та величини індексів активності і пошкодження СЧВ залежно від статі

Показник	Жінки	Чоловіки	p
	Me (QI-QIII)	Me (QI-QIII)	
СРБ, мг/л	6 (0-24)	10,17 (0-27,6)	0,556
ШОЕ, мм/год	22 (11-43)	23 (11-40)	0,742
С3, г/л	0,78 (0,58-1,05)	0,865 (0,53-0,24)	0,646
С4, г/л	0,12 (0,08-0,21)	0,095 (0,05-0,24)	0,438
SLEDAI	11 (6-17)	10 (6-16)	0,820
SLICC	1 (0-2)	1 (0-2)	0,844

Цікаво, що у хворих на СЧВ чоловічої статі достовірно рідше, ніж у жінок, виявляли АТ-Ro/SSA (23,1 % і 58,5 % відповідно, $p=0,033$) (табл. 4). Статистичних відмінностей між групами щодо позитивності за іншими специфічними аутоантитілами (АТ-дсДНК, -Sm, -La/SSB, RNP, АФЛ-АТ) виявлено не було.

Таблиця 4

Частота виявлення аутоантитіл у хворих на СЧВ залежно від статі

Показник	Жінки		Чоловіки		p
	n	% (95% ДІ)	n	% (95% ДІ)	
АТ-дсДНК	147	66,8 (60,5-72,9)	21	56,8 (40,2-72,6)	0,323
АТ-Sm	22	25,3 (16,7-35,0)	3	20,0 (3,4-45,5)	0,905
АТ-Ro/SSA	55	58,5 (48,3-68,4)	3	23,1 (3,9-51,8)	0,033*
АТ-La/SSB	21	26,9 (17,6-37,4)	1	9,1 (0,0-35,9)	0,325
АТ-RNP	24	40,0 (27,8-52,8)	5	55,6 (19,4-88,5)	0,605
АФЛ-АТ	25	51,0 (36,8-65,1)	4	66,7 (17,4-99,2)	0,773

Примітка: * достовірна відмінність між групами.

Результати нашого дослідження на українському контингенті хворих загалом підтверджують літературні дані щодо статевих відмінностей клініко-лабораторних проявів СЧВ. Зокрема, деякі попередні дослідження також демонстрували меншу частоту синдрому Рейно, алопеції, артралгій, синдрому Шегрена і позитивності за АТ-Ro/SSA у чоловіків з СЧВ [3, 7, 12, 18-21]. Виявлені нами більша частота серозитів у вигляді плевриту у чоловіків із СЧВ і тяжче ураження нирок у них також відповідає даним багатьох публікацій [5, 7, 19-22]. Ми виявили більшу частоту трофічних виразок у чоловіків з СЧВ, але цей клінічний прояв не оцінювався в інших роботах. Хоча за даними кількох досліджень, у чоловіків рідше має місце ураження шкіри у вигляді еритеми «метелика» і фотосенсибілізації та ураження слизових оболонок у вигляді виразок ротової порожнини [7, 12, 22], ми не виявили таких особливостей.

Поодинокі дослідження повідомляють про більшу частоту конституційних симптомів у чоловіків з СЧВ [23], однак це не знайшло підтвердження у нашій роботі. Також ми не виявили статевих відмінностей таких лабораторних змін, як лейкопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, рівні С3 і С4, АФЛ-АТ, АТ-дсДНК, які описані

Клінічні прояви СЧВ у чоловіків за результатами попередніх досліджень [6]

Когорта	Клінічні прояви з більшою частотою у чоловіків	Клінічні прояви з меншою частотою у чоловіків	Лабораторні відхилення з більшою частотою у чоловіків
LUMINA [10]	Більше кумулятивне пошкодження органів	Скелетно-м'язові прояви	Вовчаковий антикоагулянт
Hopkins [12]	Нейропсихіатричні, ниркові, серцево-судинні захворювання, ураження периферичних судин	Висип-«метелик», фотосенсибілізація, виразки ротової порожнини, алопеція, синдром Рейно, артралгія	Лімфопенія, вовчаковий антикоагулянт, пряма проба Кумбса, низький рівень С3, АТ-Sm, АТ-дсДНК
Mok [25]	Дискоїдний висип, серцево-судинні захворювання	Скелетно-м'язові прояви, алопеція, синдром Рейно	Тромбоцитопенія
GLADEL [23]	Конституційні симптоми, неврологічні прояви в дебюті, серцево-судинні захворювання, артеріальна гіпертензія	Артралгія, ураження шкіри	Лейкопенія, лімфопенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, низький С3, антитіла до кардіоліпіну
Molina [26]	Артрит, судинний тромбоз, ураження ЦНС, серця і легень	Синдром Рейно	АТ-дсДНК
Stefanidou [27]	Інсульт, АФЛС, судинний тромбоз, ураження ШКТ	Алопеція, артралгія, фотосенсибілізація, синдром Рейно	Тромбоцитопенія

в деяких інших дослідженнях [7, 23, 24]. Результати основних когортних досліджень з вивчення особливостей перебігу СЧВ у чоловіків наведено у таблиці 5. Неоднозначність результатів різних досліджень можна пояснити різним дизайном досліджень, расовими та етнічними особливостями пацієнтів, відносно невеликою кількістю хворих чоловічої статі.

Обізнаність лікарів про деякі відмінності клініко-лабораторних проявів СЧВ у жінок та чоловіків може допомогти у вчасному встановленні діагнозу, покращити віддалені наслідки і, відповідно, прогноз для представників обох статей.

ВИСНОВОК

Результати нашого дослідження підтверджують існування статевих відмінностей у клінічних і лабораторних проявах СЧВ. Попри переважання серед хворих на СЧВ осіб жіночої статі, у чоловіків частіше спостерігаються такі тяжкі прояви захворювання, як ураження нирок з нефротичним синдромом, ураження серозних оболонок у вигляді плевриту, трофічні виразки. Натомість частота алопеції, артралгій, синдрому Рейно, ураження нервової системи, синдрому Шегрена у чоловіків є нижчою, ніж у жінок. Позитивність за АТ-Ro/SSA у чоловіків із СЧВ спостерігається рідше, ніж у жінок. Причини таких статевих відмінностей потребують подальшого вивчення.

Конфлікт інтересів. Автори статті заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

REFERENCES

- Urowitz M.B., Gladman D.D. Contributions of observational cohort studies in systemic lupus erythematosus: the University of Toronto lupus clinic experience. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31(2):211-21. DOI: 10.1016/j.rdc.2005.01.008.
View at:
Publisher Site: <https://rheumatic.theclinics.com/retrieve/pii/S0889857X05000104>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15922142/>
- Rees F., Doherty M., Grainge M., Davenport G., Lanyon P., Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):136-41. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206334.
View at:
Publisher Site: <https://ard.bmj.com/content/75/1/136>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25265938/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4717400/>
- Muñoz-Grajales C., González L.A., Alarcón G.S., Acosta-Reyes J. Gender differences in disease activity and clinical features in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2016;25(11):1217-1223. DOI: 10.1177/0961203316635286.
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203316635286>

- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26921269/>
4. Santamaría-Alza Y., Motta J.Z.N., Fajardo-Rivero J.E., Pineda C.L. Systemic lupus erythematosus, gender differences in Colombian patients. *Clin Rheumatol.* 2018;37(9): 2423-2428. DOI: 10.1007/s10067-018-4161-8.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-018-4161-8>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860566/>
5. Feng J.B., Ni J.D., Yao X., Pan H.F., Li X.P., Xu J.H., Pan F.M., Xu S.Q., Ye D.Q. Gender and age influence on clinical and laboratory features in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,790 cases. *Rheumatol Int.* 2010;30(8):1017-23. DOI: 10.1007/s00296-009-1087-0.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-009-1087-0>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19701756/>
6. Schwartzman-Morris J., Putterman C. Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:604892. DOI: 10.1155/2012/604892.
View at:
Publisher Site: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2012/604892/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22690240/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3368358/>
7. Boodhoo K.D., Liu S., Zuo X. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(29):e4272. DOI: 10.1097/MD.0000000000004272.
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/07190/Impact_of_sex_disparities_on_the_clinical.31.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27442661/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5265778/>
8. Nusbaum J.S., Mirza I., Shum J., Freilich R.W., Cohen R.E., Pillinger M.H., Izmirlly P.M., Buyon J.P. Sex Differences in Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Clinical Considerations, and Disease Pathogenesis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(2):384-394. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.09.012.
View at:
Publisher Site: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(19\)30822-5/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(19)30822-5/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32029091/>
9. Sawalha A.H., Wang L., Nadig A., Somers E.C., McCune W.J.; Michigan Lupus Cohort, Hughes T., Merrill J.T., Scofield R.H., Strickland F.M., Richardson B. Sex-specific differences in the relationship between genetic susceptibility, T cell DNA demethylation and lupus flare severity. *J Autoimmun.* 2012;38(2-3):J216-22. DOI: 10.1016/j.jaut.2011.11.008.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0896841111001211?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22305513/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3313010/>
10. Alarcón G.S., Calvo-Alén J., McGwin G. Jr, Uribe A.G., Toloza S.M., Roseman J.M., Fernández M., Fessler B.J., Vilá L.M., Ahn C., Tan F.K., Reveille J.D.; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(9):1168-74. DOI: 10.1136/ard.200X.046896.
View at:
Publisher Site: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.200X.046896>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16905579/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1798273/>
11. Stojan G., Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):144-150. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000480.
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/co-rheumatology/Abstract/2018/03000/Epidemiology_of_systemic_lupus_erythematosus__an.3.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29251660/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6026543/>
12. Tan T.C., Fang H., Magder L.S., Petri M.A. Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population. *J Rheumatol.* 2012;39(4):759-69. DOI: 10.3899/jrheum.111061.

- View at:
 Publisher Site: <https://www.jrheum.org/content/39/4/759>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22382348/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3605704/>
13. Moroni G., Quaglini S., Gallelli B., Banfi G., Messa P., Ponticelli C. Progressive improvement of patient and renal survival and reduction of morbidity over time in patients with lupus nephritis (LN) followed for 20 years. *Lupus*. 2013;22(8):810-8. DOI: 10.1177/0961203313492576.
 View at:
 Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203313492576>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23764764/>
14. Wenderfer S.E., Orjuela A., Bekheirnia M.R., Pereira M., Muscal E., Braun M.C., De Guzman M. Lupus Nephritis, Autoantibody Production and Kidney Outcomes in Males with Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatr Rep*. 2022;14(2):220-232. DOI: 10.3390/pediatric14020030.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2036-7503/14/2/30>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35645367/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9149811/>
15. Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3S):S14-S17. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.009.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049017219306444?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31779843/>
16. Gladman D.D., Ibañez D., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-91.
 View at:
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11838846/>
17. Gladman D., Ginzler E., Goldsmith C., Fortin P, Liang M, Urowitz M, Bacon P, Bombardieri S, Hanly J, Hay E, Isenberg D, Jones J, Kalunian K, Maddison P, Nived O, Petri M, Richter M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfelt G, Symmons D, Zoma A. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363-9. DOI: 10.1002/art.1780390303.
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780390303>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8607884/>
18. Alonso M.D., Martínez-Vázquez F., Riancho-Zarrabeitia L., Díaz de Terán T., Miranda-Filloo J.A., Blanco R., González-Juanatey C., Llorca J., González-Gay M.A. Sex differences in patients with systemic lupus erythematosus from Northwest Spain. *Rheumatol Int*. 2014;34(1):11-24. DOI: 10.1007/s00296-013-2798-9.
 View at:
 Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-013-2798-9>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23812032/>
19. Yacoub Wasef S.Z. Gender differences in systemic lupus erythematosus. *Gend Med*. 2004;1(1):12-7. DOI: 10.1016/s1550-8579(04)80006-8.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1550857904800068?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16115579/>
20. Rastin M., Mahmoudi M., Sahebari M., Tabasi N. Clinical & immunological characteristics in systemic lupus erythematosus patients. *Indian J Med Res*. 2017;146(2):224-229. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1356_15.
 View at:
 Publisher Site: <https://journals.lww.com/ijmr/pages/default.aspx>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29265023/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5761032/>
21. Riveros Frutos A., Casas I., Rúa-Figueroa I., López-Longo F.J., Calvo-Alén J., Galindo M., Fernández-Nebro A., Pego-Reigosa J.M., Olivé Marqués A.; RELESSER Group, part of the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER). Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus* 2017;26(7):698-706. DOI: 10.1177/0961203316673728
 View at:
 Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203316673728>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27799439/>

22. Ramírez Sepúlveda J.I., Bolin K., Mofors J., Leonard D., Svenungsson E., Jönsen A., Bengtsson C.; DISSECT consortium, Nordmark G., Rantapää Dahlqvist S., Bengtsson A.A., Rönnblom L., Sjöwall C., Gunnarsson I., Wahren-Herlenius M. Sex differences in clinical presentation of systemic lupus erythematosus. *Biol Sex Differ*. 2019;10(1):60. DOI: 10.1186/s13293-019-0274-2.
View at:
Publisher Site: <https://bsd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13293-019-0274-2>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31843005/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6915972/>
23. Garcia M.A., Marcos J.C., Marcos A.I., Pons-Estel B.A., Wojdyla D., Arturi A., Babini J.C., Catoggio L.J., Alarcon-Segovia D. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* 2005;14(12):938-46. DOI: 10.1191/0961203305lu2245oa.
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1191/0961203305lu2245oa>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16425573/>
24. Faezi S.T., Hosseini Almodarresi M., Akbarian M., Gharibdoost F., Akhlaghi M., Jamshidi A., Shahram F., Nadji A., Shafaie N., Akhlaghkah M., Paragomi P., Davatchi F. Clinical and immunological pattern of systemic lupus erythematosus in men in a cohort of 2355 patients. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(4):394-9. DOI: 10.1111/1756-185X.12268.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1756-185X.12268>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24618453/>
25. Mok C.C., Lau C.S., Chan T.M., Wong R.W. Clinical characteristics and outcome of south-ern Chinese males with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8(3):188-96. DOI: 10.1191/096120399678847605.
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1191/096120399678847605>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10342711/>
26. Molina J.F., Drenkard C., Molina J., Cardiel M.H., Uribe O., Anaya J.M., Gomez L.J., Felipe O., Ramirez L.A., Alarcon-Segovia D. Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 Latin American patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(3):124-30. DOI: 10.1097/00005792-199605000-00002
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/md-journal/Citation/1996/05000/Systemic_Lupus_Erythematosus_in_Males_A_Study_of.2.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8965681/>
PubMed Central:
27. Stefanidou S., Benos A., Galanopoulou V., Chatziyannis I., Kanakoudi F., Aslanidis S., Boura P., Sfetsios T., Settas L., Katsounaros M., Papadopoulou D., Giamalis P., Dombros N., Chatzistilianou M., Garyfallos A. Clinical expression and morbidity of systemic lupus erythematosus during a post-diagnostic 5-year follow-up: a male:female comparison. *Lupus* 2011;20(10):1090-4. DOI: 10.1177/0961203311403640.
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203311403640>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21700658/>

Article history:
Received: 16.10.2022
Revision requested: 29.10.2022
Revision received: 05.11.2022
Accepted: 27.12.2022
Published: 30.12.2022

SPECTRUM OF CLINICAL MANIFESTATIONS, AUTOANTIBODIES AND LEVELS OF INFLAMMATORY MARKERS
IN MEN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Iaremenko O.B., Koliadenko D.I.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

daria.koliadenko@gmail.com

Relevance. The proportion of men among patients with systemic lupus erythematosus (SLE) is only 4-22%, but possible differences in the context of the clinical course and prognosis of the disease in this group of patients require more detailed study.

Objective: to assess the spectrum of clinical manifestations, autoantibodies and the level of inflammatory markers in men with SLE.

Materials and methods. 371 patients with SLE were examined, including 321 women (86.5%) and 50 men (13.5%). Clinical data, SLEDAI index and SLICC/DI damage, levels of inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein) and spectrum of specific autoantibodies (antibodies to dsDNA, Sm, Ro/SSA, La/SSB, RNP, antiphospholipid antibodies) were evaluated.

Results. Alopecia (18.0% vs 33.0%; $p=0.036$) and arthralgia (22.0% vs 40.0%; $p=0.016$) were significantly less common in men with SLE. In contrast, nephritis with nephrotic syndrome was more than three times more common in male SLE patients (14.3%) than

in women (4.1%; $p=0.032$). There was also a difference in the frequency of serositis: men were significantly more likely to have pleurisy (36.7%) than women (21.6%; $p=0.044$). Nervous system involvement was less common in men (12.0% vs 29.6%; $p=0.007$), as well as Raynaud's syndrome (16.0% vs 29.8%; $p=0.05$) and Sjogren's syndrome (0% vs 8.0%, $p=0.023$) compared with women. However, trophic ulcers were three times more common in men with SLE (14.3% vs 3.5%; $p=0.019$). Involvement of the mononuclear phagocyte system, heart, lungs, constitutional symptoms, antiphospholipid syndrome, hematological manifestations did not differ significantly between the representatives of both sexes. There were also no gender differences in SLEDAI indices and SLICC damage, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, C3, C4 complement levels. Antibodies to Ro/SSA were significantly less common in male SLE patients than in women (23.1% and 58.5%, respectively, $p=0.033$).

Conclusions. Men with SLE are less likely to have alopecia, arthralgia, Raynaud's syndrome, nervous system involvement and Sjogren's syndrome than women. However, males with SLE are more likely to have kidney disease with nephrotic syndrome, pleuritis and trophic ulcers. Presence of anti-Ro/SSA antibodies in men with SLE is less common than in women.

Keywords: systemic lupus erythematosus, male, clinical and laboratory data.