



УДК 616.61-002-053.2

ПОЛОВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА

Чиж К. А., Рябцева Т. В., Ягур В. Е.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Статья посвящена изучению влияния мужского пола и возраста пациентов с системной красной волчанкой на развитие волчаночного нефрита. Оценивается вероятность поражения почек в разные сроки заболевания. По результатам проведенного исследования установлено, что волчаночный нефрит чаще появляется у молодых мужчин в первые годы заболевания системной красной волчанкой.

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный нефрит, мужской пол, возраст, длительность заболевания.

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) это хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание, сопровождающееся гиперпродукцией циркулирующих в кровотоке аутоантител и формированием иммунных комплексов, фиксирующихся в различных органах и системах. Заболевание отличается гетерогенностью клинико-патологических проявлений и опасными для жизни исходами. Согласно классификационным критериям диагноз устанавливается на основании клинических проявлений и выявления ряда аутоантител. Этиология заболевания остается неизвестной, однако возникновение и прогрессирование СКВ связаны с многочисленными факторами риска, в частности такими, как этническая принадлежность, возраст и пол пациента [1]. СКВ, как правило, поражает молодых женщин детородного возраста, и заболеваемость наблюдается в 6–10 раз выше у женщин, чем у мужчин [2]. Одним из наиболее важных факторов неблагоприятного прогноза, связанных с повышенным уровнем смертности, является развитие волчаночного нефрита (ВН). Считается, что время от начала заболевания и установления клинического диагноза ВН у мужчин более продолжительное в связи с длительным игнорированием симптомов СКВ [4]. У пациентов мужского пола более редкое развитие СКВ приводит к меньшей осведомленности и недооценке клинико-лабораторных признаков волчанки. Кроме того, у пациентов мужского пола чаще чем у женщин отмечаются более тяжелые морфологические классы люпус-нефрита и его прогрессирование до конечной стадии хронической почечной недостаточности [3,4]. Однако мнения о мужском поле как о факторе риска ВН различаются. Особенно-

сти дебюта и прогрессирования ВН, а также долгосрочный прогноз у мужчин давно дискутируются в литературе.

Цель работы — определение половозрастных особенностей развития ВН у пациентов с СКВ.

Материалы и методы. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 10.0. Качественные данные описывали, определяя частоту встречаемости в процентах (%), количественные — рассчитывая медиану и интерквартильные интервалы, Me (25 %;75 %). Для нахождения различий между качественными показателями использовали критерий согласия (критерий Пирсона, χ^2) или точный двусторонний критерий Фишера. Статистическую значимость различий в количественных показателях оценивали с помощью критерия Манна — Уитни. Зависимость изучаемых факторов с возникновением ВН у пациентов с СКВ оценивали с помощью отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). При показателе ОШ больше 1 (ОШ > 1) влияние исследуемого фактора на развитие ВН считали достаточно сильным.

В исследование, носящее ретроспективный характер, включены 484 пациента с диагнозом СКВ, из них 51 (10,5 %) мужчина и 433 (89,5 %) женщины. Данное распределение по полу характерно для популяции пациентов с СКВ, поскольку известно о более высокой заболеваемости среди женщин. Большинство пациентов проходило стационарное лечение в отделении ревматологии МНПЦ «Хирургии, травматологии и гематологии» (ранее УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска)

за последние 30 лет (с 1990 по 2020 г.). Анализ проводился на основании сбора анамнестических данных, клинического и лабораторно-инструментального исследования с учетом имеющейся медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты, эпикризы, консультативные заключения).

Результаты и их обсуждение. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы. Группу исследования составили 311 человек с клинико-лабораторными признаками ВН. В 170 случаях диагноз ВН подтверждался морфологически с помощью проведения нефробиопсии. В данной группе находилось 270 (86,8 %) лиц женского пола и

41 (13,2 %) мужского. Контрольная группа включала 173 пациента с СКВ без клинико-лабораторных признаков ВН, из них 163 (94,2 %) женщины и 10 (5,8 %) мужчин. Таким образом, распределение по полу в группах соответствовало общей тенденции с преобладанием пациентов женского пола (таблица 1). Анализ внутри группы пациентов с СКВ мужского пола показал наличие клинико-лабораторных признаков ВН в 80,4 % случаев (у 41 пациента из 51). У женщин доля лиц с ВН составила 62,4 % (270 человек из 433). Таким образом, мужской пол может являться фактором риска развития ВН у пациентов с СКВ.

Таблица 1 — Распределение пациентов с СКВ по полу в зависимости от наличия или отсутствия ВН

Пол	Пациенты с СКВ, включенные в исследование (n = 484)	
	Группа исследования с ВН (n = 311; 64,3 %)	Группа контроля без ВН (n = 173; 35,7 %)
Мужчины (n = 51; 10,5 %)	(n = 41; 13,2 %)	(n = 10; 5,8 %)
Женщины (n = 433 (89,5 %))	(n = 270; 86,8 %)	(n = 163; 94,2 %)

Статистический анализ влияния мужского пола на наличие ВН в группе пациентов с СКВ показал высокий шанс выявления признаков ВН среди мужчин (ОШ = 2,48; ДИ = [1,27; 4,82], $p \leq 0,05$). Вероятность встретить пациента с признаками ВН среди женщин с СКВ существенно меньше (ОШ = 0,40; ДИ = [0,38; 0,43], $p \leq 0,05$). Оценка рисков показала существующую тенденцию среди лиц мужского пола к увеличению, а женского пола к уменьшению риска развития ВН у пациентов с СКВ. Риск развития ВН у мужчин составил ОР = 1,29; ДИ = [1,11; 1,50]; $p \leq 0,05$, у женщин — ОР = 0,92; ДИ = [0,87; 0,98]; $p \leq 0,05$. Анализ

ассоциации между мужским полом и развитием ВН показал сильную ($\chi^2 = 6,46$), статистически значимую зависимость ($p = 0,01$).

Медианный возраст пациентов в группе исследования (пациенты с ВН) составил 31,2 (23,9; 43,0) года, в группе контроля (пациенты без ВН) — 35,5 (26,0; 45,0) лет (таблица 2). Статистически значимая разница в возрасте пациентов между группами пациентов с наличием или отсутствием ВН ($p = 0,05$, тест Манна — Уитни) свидетельствует о вероятности более молодого возраста также являться фактором риска развития ВН у пациентов с СКВ.

Таблица 2 — Медиана возраста пациентов в группах с ВН и без ВН, годы

Группа	ВН	Без ВН
Мужчины	25,5 (21,0; 45,9)	38,5 (27,0; 53,5)
Женщины	31,8 (24,3; 43,0)	35,0 (25,0; 44,0)
Мужчины + женщины	31,2 (23,9; 43,0)*	35,4 (26,0; 45,0)

* $p \leq 0,05$ при сравнении между группой исследования и группой контроля.

В группе пациентов с ВН, по сравнению с группой пациентов без ВН, и у мужчин, и у женщин наблюдается тенденция к более молодому возрасту (таблица 2). На основании значения медианы возраста сформулировали

фактор риска для женщин — возраст до 31 года, для мужчин — возраст до 25 лет. В группе мужчин с СКВ шансы встретить пациента, имеющего ВН, моложе 25 лет достаточно высоки — ОШ = 9,45 [7,28; 12,26]. Риск раз-

вития ВН у мужчин с СКВ моложе 25 лет составляет $OR = 1,38 [1,07; 1,80]$. Ассоциация фактора «возраст до 25 лет» с возникновением ВН в группе мужчин с СКВ высокая ($\chi^2 = 5,57$) и статистически значимая ($p = 0,02$). Связи фактора «возраст до 31 года» с развитием ВН у женщин не обнаружено $\chi^2 = 0,92, p = 0,34$. Рассчитанные ОШ = 1,24 [1,05; 1,40], $OR = 1,07 [0,93; 1,24]$.

Группа исследования и группа контроля являлись сопоставимыми по длительности течения СКВ — от 3 до 4 лет (таблица 3). Результаты анализа показали наличие тенденции у мужчин к появлению признаков ВН уже после 1,5 (0,0; 6,0) лет после начала заболевания, в то время как у женщин группы исследования развитие ВН наблюдали спустя 4,0 (0,4; 8,7) года от начала СКВ.

Таблица 3 — Медиана длительности болезни в группах с ВН и без ВН, годы

Группа	ВН	Без ВН
Мужчины	1,5 (0,0; 6,0)	3,4 (1,0; 8,0)
Женщины	4,0 (0,4; 8,7)	3,0 (1,0; 8,0)
Мужчины + женщины	3,9 (0,14; 8,72)	3,0 (1,0; 8,0)

Анализ ассоциации фактора «длительность СКВ ≤ 3 лет» показал невысокую, но положительную связь с развитием заболевания у мужчин ($\chi^2 = 3,47, p = 0,05$; критерий Фишера). Оценка шансов показала ОШ = 6,0; ДИ = [1,71; 20,99]; $p \leq 0,05$. Таким образом, шанс выявления ВН у мужчин моложе 25 лет и с длительностью заболевания СКВ менее 3 лет оказался весьма высоким.

В зависимости от сроков появления ВН группа исследования была разделена на две подгруппы: в первую вошли пациенты, имевшие признаки ВН на момент установления диагноза СКВ ($n = 157$; 135 женщин и 22 мужчины), вторую подгруппу составили лица, у которых ВН развился не ранее чем через год после выявления СКВ ($n = 89$; 74 женщины и 15 мужчин). Признаки ВН выявлены в дебюте СКВ у более половины пациентов (63,8 %) и лишь в 36,2 % случаев поражение почек развилось в сроки позже года от момента установления диагноза СКВ. У лиц мужского пола ВН в дебюте заболевания выявлялся в 62,9 % случаев.

Полученные результаты свидетельствуют о роли более молодого возраста пациентов в появлении ВН в дебюте заболевания, причем это касается как мужчин, так и женщин — в

первой подгруппе исследования средний возраст пациентов — 27,4 (22,2; 36,0) года оказался существенно ниже, чем во второй — 35,0 (27,0; 47,7) лет ($p \leq 0,05$) (таблица 4). Соответственно и возраст мужчин на момент установления диагноза СКВ и ВН статистически значимо отличается в подгруппах будучи ниже у лиц первой подгруппы ($p \leq 0,05$). В первой подгруппе медианный возраст мужчин на момент включения в исследование составил 21,1 (18,0; 24,2) год, у женщин — 31,0 (23,2; 37,1) год. Возраст мужчин в этой подгруппе также оказался статистически значимо ниже, чем у женщин на момент диагностики СКВ и ВН. Таким образом, мужчины, у которых дебют ВН совпадает с дебютом СКВ, моложе женщин данной подгруппы и статистически значимо моложе, чем мужчины второй подгруппы. Полученные данные также подтверждают вероятность участия мужского пола и молодого возраста в качестве факторов риска развития ВН, причем в ранние сроки заболевания. Следует отметить и тот факт, что даже у мужчин из второй подгруппы исследования ВН развивается в среднем спустя 1,1 (1,0; 6,0) года, а у женщин — спустя 5,7 (3,2; 10,0) лет от установления диагноза СКВ, хотя эта разница не является статистически значимой.

Таблица 4 — Возраст пациентов с СКВ в зависимости от времени появления ВН

Характеристика	1-я подгруппа ($n = 157$)		2-я подгруппа ($n = 89$)	
	Совпадение начала СКВ и ВН		Развитие ВН спустя год и более от начала СКВ	
	Мужчины ($n = 22$)	Женщины ($n = 135$)	Мужчины ($n = 15$)	Женщины ($n = 74$)
Возраст пациентов, годы	27,4 (22,2; 36,0)*		35,0 (27,0; 47,7)	
	21,1* # (18,0; 24,2)	31,0* (23,2; 37,1)	45,9 # (32,0; 52,3)	33,7 (25,7; 47,2)

Окончание табл. 4

Характеристика	1-я подгруппа (n = 157)		2-я подгруппа (n = 89)	
	Совпадение начала СКВ и ВН		Развитие ВН спустя год и более от начала СКВ	
	Мужчины (n = 22)	Женщины (n = 135)	Мужчины (n = 15)	Женщины (n = 74)
Возраст на момент дебюта СКВ, годы	25,3 (19,0; 33,0)		24,7 (18,5; 34,5)	
	20,0* # (15,0; 23,9)	26,4 (20,0; 33,5)	29,0 (23,0; 44,8)	24,7 (18,5; 33,3)
Возраст на момент дебюта ВН, годы	25,3 (19,0; 33,0)*		30,0 (22,0; 42,5)	
	20,0* # (15,0; 23,9)	26,4 (20,0; 33,5)	32,4 (30,0; 45,9)	29,9 (22,0; 42,5)

* $p \leq 0,05$ при сравнении между подгруппами исследования.# $p \leq 0,05$ при сравнении внутри подгруппы между мужчинами и женщинами.

СКВ является тяжелым аутоиммунным заболеванием, сопровождающимся поражением многих органов и систем. ВН осложняет течение заболевания у 30–70 % пациентов, оказывая существенное влияние на его течение и прогноз. Хорошо известно, что СКВ чаще развивается у молодых женщин, чем у мужчин [1]. В литературе регулярно ведутся дискуссии о гендерной корреляции с развитием ВН.

Согласно исследованию, проведенному в Словакии, ВН оказался вторым по частоте клиническим проявлением СКВ у мужчин (40,9 %) [4]. Работы, проведенные R. M. Andrade и соавт. и J. Hwang и соавт., продемонстрировали более частое поражение почек при СКВ у мужчин, чем у женщин. Такой же вывод делают L. J. Lu и соавт. на основании результатов проведенного обзора литературы. В отличие от приведенных выше исследований в работе, выполненной A. I. Reiau и соавт. за 30-летний период, показана более высокая частота развития хронической почечной недостаточности у женщин с СКВ (6,8 % против 4,4 % пациентов-мужчин соответственно). T. Falasinnu и соавт. получены данные об отсутствии гендерных различий у пациентов с СКВ и ВН. В большинстве работ у мужчин с СКВ, независимо от этнической принадлежности, нарушение функционального состояния почек отмечается чаще, чем у женщин.

Таким образом, в литературе не существует единого мнения по поводу того, является ли мужской пол фактором риска повышенной заболеваемости ВН, ухудшением почечных исходов и повышенным уровнем смертности, связанной с ВН.

Согласно нашим исследованиям ВН встречался у 64,3 % пациентов с СКВ. Такое довольно высокое количество лиц с патологией по-

чек, вероятно, связано с более тяжелым течением заболевания, его обострениями, в связи с чем большинство пациентов находились на стационарном лечении. Однако при этом наличие нефрита отмечено у 80,4 % пациентов мужского пола и лишь у 62,4 % женщин. Вероятность его развития оказалась выше у молодых мужчин, в частности в возрасте до 25 лет.

Это затрагивает еще один важный вопрос: возраст, в котором проявляется СКВ и ВН, поскольку заболевание преимущественно поражает женщин в репродуктивном возрасте. Согласно ряду работ мужчины более подвержены заболеваемости СКВ в возрасте от 30 до 39 лет. Китайские исследователи установили, что у мужчин сократилось время от момента установления диагноза СКВ до выявления признаков ВН [5]. Это противоречит результатам более ранней работы Y. F. Wang и соавт., обнаруживших большую длительность от начала заболевания до установления ВН у мужчин по сравнению с женщинами (14,4 и 10,2 месяца соответственно), что связали с незаметными проявлениями заболевания или недостаточной диагностикой симптомов ВН у мужчин.

Согласно литературным данным доля пациентов с СКВ, у которых ВН выявлялся на момент постановки диагноза СКВ, колеблется от 7 до 31 % [7]. Более низкая частота (7–22 %) отмечена в исследованиях, где диагноз ВН основывался лишь на подтверждающих данных нефробиопсии, тогда как более высокая (26–31 %) наблюдалась при учете не только морфологических, но и клинико-лабораторных показателей [6, 7].

Так, M. Galindo-Izquierdo и соавт. сообщили о 1092 пациентах, у которых гистологически подтвержденный ВН развился у 50 и 74 % в течение 12 месяцев и 5 лет после постановки

диагноза СКВ, соответственно подчеркивая, что риск ВН является самым высоким в первые годы после установления диагноза [7].

В исследовании, где у 180 из 436 (41 %) пациентов с СКВ выявлено поражение почек, в 36 % случаев поражение почек обнаружено на момент установления диагноза СКВ, и только у 31 % из них почечная патология развилась более чем через 5 лет после постановки диагноза СКВ. Самый длительный период времени между установлением диагноза СКВ и началом поражения почек составил 19 лет. Однако возникновение поражения почек в течение столь длительного времени после постановки диагноза СКВ, как правило, является редкостью. С. С. Мок и соавт. исследовали 406 пациентов с СКВ с 1976 по 1997 г. Из них у 183 пациентов развился ВН, подтвержденный проведенной нефробиопсией. У большинства пациентов (78 %) ВН не определялся на момент диагностики СКВ. Однако среднее время между установлением диагноза СКВ и развитием хронической почечной недостаточности составило всего 52,6 месяца. А. Siso и соавт. сообщили, что из 190 пациентов после установления диагноза СКВ у 87 (46 %) развился ВН, подтвержденный проведенной пункционной биопсией почки, но только у 25 (13 %) из них нефрит был диагностирован более чем через 5 лет от начала СКВ [7].

Среди пациентов с СКВ, у которых развился ВН, наблюдается пропорционально больше мужчин и пациентов более молодого возраста по сравнению с теми, у кого ВН не развился. Это показано в исследовании, в котором 9 % пациентов с СКВ, но без ВН на момент постановки диагноза, были мужчинами по сравнению с 16 % в группе пациентов, у которых также обнаружился ВН на момент постановки диагноза ($p < 0,001$) [7]. Средний возраст пациентов с ВН по сравнению с пациентами без ВН в этом исследовании составил 31,3 года (стандартное отклонение = 11,9 года) и 36,9 года (стандартное отклонение — 13,6 года) соответственно ($p < 0,001$). Аналогичным образом, ретроспективный когортный анализ, проведенный М. Galindo-Izquierdo и соавт., выявил значительно более высокий риск развития ВН у мужчин, чем у женщин (отношение шансов (ОШ) $\leq 2,57$, 95%-й доверительный интервал (ДИ) 2,02–3,29, $p < 0,001$). При развитии ВН у пациентов в возрасте до 16 лет и в 16–50 лет ОШ составили 6,06 (95% ДИ 4,29–8,56, $p < 0,001$) и 2,52 (95% ДИ 1,91–3,32, $p < 0,001$) соответственно [7].

В ряде исследований также выявлен повышенный риск развития ВН у пациентов африканской или азиатской расы, или латиноамериканского происхождения по сравнению с пациентами европеоидной расы. Одно исследование показало, что после поправки на пол и возраст латиноамериканская этническая принадлежность была независимо связана с более высоким риском заболевания почек, чем европеоидная раса (ОШ = 1,85, 95% ДИ 1,37–2,51, $p < 0,001$) [7]. Другое исследование продемонстрировало значительную разницу между долей чернокожих пациентов, у которых развился ВН, по сравнению с белыми пациентами (44 % (33/74) против 22 % (58/258) соответственно).

Во всех включенных публикациях доля пациентов с СКВ, у которых ВН выявлялся на момент постановки диагноза СКВ, варьировала от 7 % до 31 %, а у 31–48 % пациентов с СКВ развился ВН по ходу течения заболевания спустя какое-то время [6, 7]. Отмечено наличие более высокого риска неблагоприятных исходов на ранних стадиях СКВ, причем у большинства пациентов, у которых развился ВН, это произошло в течение первых 5 лет после установления диагноза СКВ [7]. Данные о предикторах развития ВН у пациентов, страдающих СКВ, ограничены. Однако высказывается предположение, что среди пациентов с ВН, доля мужчин и лиц более молодого возраста выше, чем среди тех, у кого ВН не развился. Кроме того, повышенный риск появления ВН отмечается у пациентов африканской или азиатской расы, или латиноамериканского происхождения, по сравнению с лицами европеоидной расы.

Полученные нами результаты подтверждают более высокую частоту ВН у мужчин молодого возраста и его развитие в первые годы с момента диагностирования СКВ, причем у значительной части пациентов (63,8 %) дебют ВН совпадает с установлением диагноза СКВ.

Заключение. В проведенном исследовании установлена высокая частота ВН (64,3 %) у лиц, страдающих СКВ. Полученные нами результаты позволяют более уверенно говорить о влиянии мужского пола, как фактора риска, на частоту развития почечной патологии у пациентов с СКВ. Клинико-лабораторные и морфологические признаки ВН отмечены у 80,4 % мужчин с СКВ. Особенно велика вероятность развития ВН у лиц мужского пола в возрасте младше 25 лет в дебюте заболевания или в первые годы после установления диагноза СКВ. Согласно полученным нами данным на момент

диагностики СКВ патология почек выявлялась в 63,8 % случаев среди всех пациентов с СКВ, а среди мужчин — в 62,9 % случаев. Таким образом, у молодых мужчин (особенно моложе 25 лет) на момент установления диагноза СКВ или в первые годы после начала заболевания существует высокая вероятность развития ВН,

требующего коррекции терапевтических схем. В этой связи врачам-ревматологам следует обращать особенно пристальное внимание на выявление клинико-лабораторных признаков нефрита у пациентов мужского пола, страдающих СКВ, особенно в дебюте заболевания и в первые его годы.

Список цитированных источников

1. Almaani, S. Update on Lupus Nephritis / S. Almaani, A. Meara, B.H. Rovin // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2017. — № 12. — P. 825–835.
2. Resende, A. L. Worse renal outcome of lupus nephritis in male patients: a case-control study / A. L. Resende, S. M. Titan, R. T. Barros, V. Woronik // Lupus. — 2011. — Vol. 20. — P. 561–567.
3. Urrestarazú, A. Lupus nephritis in males: clinical features, course, and prognostic factors for end-stage renal disease / A. Urrestarazú [et al.] // Kidney Int. Rep. — 2017. — № 2. — P. 905–912.
4. Shaukat, F. Lupus nephritis in males; updates to current knowledge / F. Shaukat, L. Russinova, B. Seizhanova, A. Rakhmetova // J. Nephroarmacol. — 2019. — Vol. 8. — № 1. — e09.
5. Peng, Wei. Clinicopathological study of male and female patients with lupus nephritis: a retrospective study / Wei Peng, Yi Tang, Li Tan, Wei Qin // Int. Urol. Nephrol. — 2018. — Vol. 50. — P. 313–320.
6. Characterization of patients with lupus nephritis included in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology registry of patients with systemic lupus erythematosus (RELESSER) / M. Galindo-Izquierdo [et al.] // Medicine — 2016. — Vol. 95. — e2891.
7. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression / A. Mahajan [et al.] // Lupus. — 2020. — Vol. 29. — № 9. — P. 1011–1020.

Gender and age features of lupus nephritis

Chyzh K. A., Ryabtseva T. V., Yagur V. E.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The article is devoted to the study of the impact of gender and age of the male patients with systemic lupus erythematosus on the development of lupus nephritis. The probability of kidney damage at different stages of the disease is estimated. According to the results of the study, it was found that lupus nephritis occurs more commonly in young men in the first years of systemic lupus erythematosus.

Keywords: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, male gender, age, disease duration.

Поступила 26.06.2022