

Гендерные особенности геморрагического васкулита

Цель работы — оценить особенности течения геморрагического васкулита (ГВ) у мужчин и женщин, выявить характер полового диморфизма гломерулонефрита (ГН).

Материалы и методы. Под наблюдением находились 144 больных ГВ (56 % мужчин и 44 % женщин). Выполнены клинические, электрофизиологические, ультразвуковые, биохимические, иммунологические, иммуноферментные, физико-химические и морфологические исследования (нефробиопсия у 21 пациента).

Результаты и обсуждение. У мужчин болезнь начинается в более раннем возрасте, морфологический класс ГН у них выше, в большей степени возрастают общее периферическое сосудистое сопротивление, частота развития фибриноидного набухания сосудов почек и отложений в канальцах почек иммуноглобулина (Ig) А и С3-компонента комплемента, но меньше общая активность ГВ, слабее вовлекаются в процесс кожа и сердце, повышаются показатели в крови IgA и статическое (равновесное) поверхностное натяжение мочи, а также частота возникновения лимфогистиоцитарной инфильтрации артериол и депозитов в эндотелии капилляров IgM и C1q-компонента комплемента в канальцах при отсутствии гендерных особенностей адсорбционно-реологических свойств крови, эндотелиальной функции сосудов и тяжести поражения отдельных почечных структур.

Выводы. Существуют гендерные особенности возраста начала ГВ, степени активности заболевания, характера поражений кожи, сердца и почек. Знания об особенностях параметров полового диморфизма при ГВ будут способствовать повышению качества ранней диагностики заболевания у мужчин и женщин, разработке медицинской технологии лечения больных разного пола и выделению критериев, позволяющих прогнозировать течение патологического процесса и эффективность терапевтических мероприятий.

Ключевые слова:

васкулит геморрагический, гломерулонефрит, течение, мужчины, женщины.

Геморрагический васкулит (ГВ), или пурпура Шенлейна—Геноха, проявляется поражением мелких сосудов преимущественно IgA-иммунными комплексами [1, 10]. Заболевание считается самым частым вариантом микрососудистого системного ангиита у взрослых людей и детей [3, 9, 17]. Ежегодная заболеваемость ГВ в некоторых регионах достигает 30 случаев на 100 тыс. детского и 2 случаев на 100 тыс. взрослого населения [12, 13]. Необходимо отметить, что у 60–70 % от числа больных ГВ наблюдается поражение почек в виде гломерулонефрита (ГН) [11], который в каждом четвертом случае развивается уже в дебюте болезни [8]. Именно от характера гломерулярной патологии и темпов прогрессирования почечной недостаточности зависит прогноз ГВ [6, 7].

Было замечено, что существует возрастной диморфизм клинко-лабораторного течения ГВ [5, 16, 18], а заболевание у взрослых людей протекает более тяжело [2, 4, 14]. В свою очередь, отмечаются и определенные гендерные особенности ГВ, хотя такие данные базируются лишь на единичных наблюдениях патологического процесса и требуют своего изучения [15, 19]. Остается неизвестным характер клинко-лабораторного течения ГН у мужчин и женщин, тем более в



**О.В. Синяченко,
А.М. Герасименко,
Т.Б. Бевзенко,
П.О. Синяченко,
М.А. Наумович**

Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Синяченко Олег Володимирович
д. мед. н., проф., член-кор.
НАМН України, з. д. н. т. України,
зав. кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини і загальної
практики — сімейної медицини

83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16
Тел. (062) 295-70-27
E-mail: synyachenko@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
12 березня 2014 р.

контексте поражений отдельных почечных структур.

Цель работы — оценить особенности течения геморрагического васкулита у мужчин и женщин, выявить половой диморфизм гломеруло-нефрита.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 144 больных ГВ в возрасте от 14 до 65 лет (в среднем $(26 \pm 0,8)$ года). Среди этих пациентов были 81 (56 %) мужчина в возрасте $(22 \pm 0,7)$ года и 63 (44 %) женщины в возрасте $(30 \pm 1,5)$ года ($p < 0,001$). Средняя длительность заболевания у мужчин составила $(8 \pm 0,8)$ года, а у женщин на 4 года больше ($(12 \pm 1,5)$ года; $p = 0,012$). Острое течение заболевания было в 24 % наблюдений, в остальных — хроническое, I степень активности патологического процесса отмечена в 32% случаев, II — в 38 %, III — в 30 %. На предыдущих этапах поражение кожи в виде геморрагической пурпуры имело место у всех без исключения больных. На момент обследования патология кожи диагностирована в 58 % наблюдений, суставов — в 40 %, сердца — в 24 %, печени — в 23 %, нервной системы — в 22 %, желудочно-кишечного тракта — в 17 %, скелетных мышц — в 15 %, поджелудочной железы — в 9 %. ГН диагностирован у 93 (65 %) больных ГВ в возрасте от 17 до 63 лет (в среднем $(25 \pm 0,9)$ года). Артериальная гипертензия имела место у 23 % от числа обследованных, нефротический синдром — у 8 %, хроническая почечная недостаточность I–IV стадии — у 17 % от общего числа больных и 26 % от числа пациентов с ГН.

Антитела к протеиназе-3 обнаружены в 67 % наблюдений, а к миелопероксидазе — у 2 %, гипер-IgA-емия ($> M + SD$ показателей здоровых) установлена в 85 % случаев. Усредненные параметры среднего артериального давления у обследованных пациентов составили $(106 \pm 1,7)$ мм рт. ст., общего периферического сосудистого сопротивления — $(2589 \pm 77,7)$ дин \times с \times см⁻⁸, скорости клубочковой фильтрации (по формуле Кокрофта–Голта) — $(114 \pm 2,5)$ мл/мин, эффективного почечного плазмотока — $(466 \pm 17,8)$ мл/мин, соотношения почечного к периферическому сосудистому сопротивлению — $(25 \pm 1,1)$ %.

У 21 пациента (12 мужчин и 9 женщин) с сохраненной функцией почек и без нефротического синдрома выполнена нефробиопсия (использована методика True-Cut с применением высокоскоростного пистолета Biopty-Bard). Гистологические срезы окрашивали гематоксилином-эозином, алциановым голубым и по Ван-Гизону, ставилась PAS-реакция. Применяли

иммуноферментный (с пероксидазной меткой) и иммунофлюоресцентный методы исследования тканей почек. Микроскопическое исследование проводили на микроскопах Olympus-AX40 и Olympus-AX70-Provis с цифровой видеокамерой Olympus-DP50. Подсчитывали уровень депозиций в тканях почек IgA, IgG, IgM, C3-компонента комплемента и C1q-компонента. Второй морфологический класс ГН установлен в 48 % наблюдений, 3-й, 4-й и 6-й — в 14 %, 5-й — в 10 %.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica-Stat-Soft). Оценивали средние значения (M), стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона–Рао, Макнемара–Фишера (χ^2) и отличия статистических показателей (достоверными считали значения $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Острое течение заболевания имело место у 22 % от числа обследованных мужчин и у 25 % женщин. Активность ГВ во второй группе была значительно большей ($p < 0,001$), о чем свидетельствует выполненный анализ непараметрической статистики Макнемара–Фишера. По данным ANOVA, пол больных влияет на частоту и тяжесть поражений кожи ($p = 0,001$) и сердца ($p = 0,026$). Если в группе мужчин кожный синдром на момент обследования пациентов констатирован в 46 % наблюдений, а кардиальный в 17 %, то у женщин — в 73 и 33 % (соответственно $p = 0,001$ и $p = 0,026$). Как свидетельствует ANOVA/MANOVA, от пола больных ГВ зависят интегральные проявления кардиопатии ($p = 0,011$). В группе мужчин в 3,1 раза чаще выявляли нарушения электрической проводимости сердца, но в 2,2 раза реже изменения его клапанного аппарата, в 2,6 раза — камер, в 3,4 раза — диастолической дисфункции левого желудочка.

По результатам выполненного многофакторного анализа Уилкоксона–Рао, пол больных не оказывает достоверного влияния на интегральное состояние иммуновоспалительных белков крови, параметров эндотелиальной функции сосудов и показателей адсорбционно-реологических свойств сыворотки. Как показывает однофакторный дисперсионный анализ, от пола больных зависит содержание в сыворотке крови C-реактивного протеина ($p = 0,047$). Кроме того, у женщин оказалась на 16 % большей концентра-

Таблиця. Частота отдельных депозитов иммунных комплексов в тканях почек мужчин и женщин с ГН при ГВ (%) и гендерные отличия

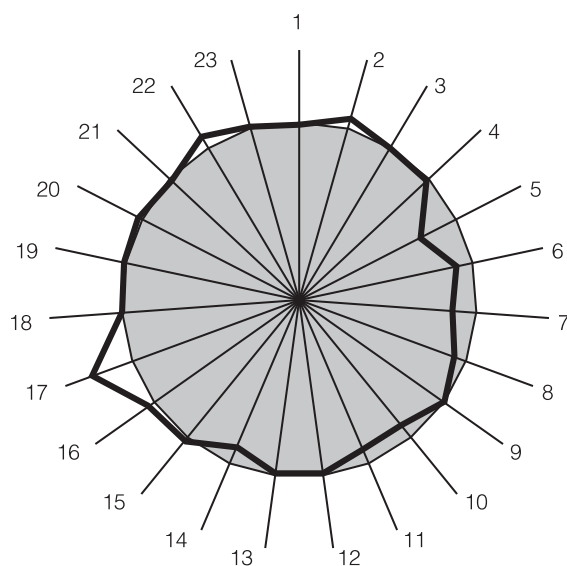
Структура почек	Депозиты	Пол больных		Гендерные отличия	
		Мужчины	Женщины	χ^2	p
Мезангиум	IgA	100,0	88,9	1,40	0,237
	IgG	91,7	88,9	0,05	0,830
	IgM	83,3	77,8	0,10	0,748
	C3	33,3	44,4	0,27	0,604
	C1q	41,7	44,4	0,02	0,899
Эндотелиоциты и подоциты клубочков	IgA	100,0	88,9	1,40	0,237
	IgG	91,7	77,8	0,81	0,368
	IgM	41,7	100,0	7,88	0,005
	C3	25,0	33,3	0,17	0,676
	C1q	16,7	33,3	0,79	0,375
Интерстиций	IgA	100,0	88,9	1,40	0,237
	IgG	91,7	100,0	0,79	0,375
	IgM	91,7	100,0	0,79	0,375
	C3	75,0	55,6	0,88	0,350
	C1q	75,0	66,7	0,17	0,676
Канальцы	IgA	83,3	33,3	5,45	0,020
	IgG	66,7	44,4	1,04	0,309
	IgM	50,0	44,4	0,06	0,801
	C3	66,7	11,1	6,48	0,011
	C1q	16,7	66,7	5,45	0,020

ция крови IgA ($p = 0,017$) (рисунок). Существуют гендерная зависимость показателя вторичного мессенджера системы оксида азота циклического гуанозинмонофосфата ($p = 0,044$) и половой диморфизм средних его значений в сыворотке крови ($p = 0,048$).

В группе мужчин класс ГН был выше ($p = 0,003$). По результатам выполненного однофакторного дисперсионного анализа, пол мало влияет на развитие того или иного морфологического варианта почечной патологии и наличие экстракапиллярного компонента. ANOVA/MANOVA продемонстрировал отсутствие воздействия пола больных на интегральную тяжесть морфологических повреждений почек. Проведенный ANOVA не выявил гендерного влияния на тяжесть поражения клубочков, канальцев, стромы и сосудов почек при ГН на фоне ГВ. Средние показатели повреждений отдельных нефроструктур у мужчин и женщин мало отличаются между собой. Вместе с тем установлено, что пол больных оказывает влияние на скорость клубочковой фильтрации ($p = 0,048$) и параметры почечного сосудистого сопротивления ($p = 0,040$).

Как видно из таблицы, у женщин на 58 % чаще встречаются отложения IgM в эндотелиальных и эпителиальных клетках клубочков почек, в 4,0 раза — депозиты C1q в канальцах, тогда как в 2,5 раза реже наблюдаются тубулярные депозиты IgA и C3. Лимфогистиоцитарная инфильтрация сосудов почек имела место у 62 % от числа больных ГН, пролиферация эндотелия — у 57 %, фибриноидное набухание сосудистой стен-

ки и периваскулярный склероз — соответственно у 48 %, гиалиноз сосудов — у 43 %, эластрофиброз — у 33 %, плазматическое пропитывание — у 14 %. У мужчин в 3,0 раза чаще выявляли фибриноидное набухание стенки сосудов ($p = 0,044$), но

**Рисунок.** Отличия лабораторных показателей сыворотки крови у больных ГВ мужчин и женщин, которые приняты за 100 %:

1 — общий белок, 2 — альбумины, 3 — фибриноген, 4 — фибринектин, 5 — С-реактивный протеин, 6 — β_2 -микроглобулин, 7 — IgA, 8 — IgG, 9 — IgM, 10 — IgA/ΣIg, 11 — циркулирующие иммунные комплексы, 12 — ревматоидный фактор, 13 — эндотелин-1, 14 — тромбоксан-A2, 15 — простациклин, 16 — нитриты, 17 — циклический гуанозинмонофосфат, 18 — объемная вязкость, 19 — поверхностная вязкость, 20 — поверхностная упругость, 21 — поверхностное натяжение, 22 — модуль вязкоэластичности, 23 — релаксация

на 53 % реже — лимфогистиоцитарную инфильтрацию ($p = 0,027$).

Как демонстрирует многофакторный анализ Уилкоксона—Рао, с полом больных ГН связано интегральное состояние эндотелиальной функции сосудов ($p = 0,046$). По результатам однофакторного дисперсионного анализа, от пола пациентов с ГВ зависят уровни эндотелинемии ($p = 0,038$) и простациклинемии ($p = 0,029$). Концентрация эндотелина-1 у женщин прямо коррелирует с показателями в сыворотке фибриногена ($p = 0,043$), β_2 -микроглобулина ($p = 0,030$) и IgA ($p < 0,001$), а у мужчин — содержание тромбксана-A2 с уровнями объемной и поверхностной вязкости (соответственно $p < 0,001$).

ANOVA/MANOVA показывает слабое гендерное влияние на интегральное состояние адсорбционно-реологических свойств сыворотки крови при ГВ, хотя существуют зависимости от пола параметров модуля вязкоэластичности ($p = 0,019$) и протеинсурфактантного критерия ($p = 0,029$), определяющего физико-химические свойства межфазной активности данной биологической жидкости. Следует подчеркнуть, что пол пациентов с ГН влияет на общее состояние адсорбционно-реологических свойств мочи ($p = 0,048$). Если у мужчин значения равновесного (статического) поверхностного натяжения мочи составляют $(49,9 \pm 1,01)$ мН/м, то у женщин на 9 % больше $((54,6 \pm 0,16)$ мН/м; $p = 0,003$). Такие различия могут быть обусловлены меньшим уровнем в моче женщин, страдающих ГН при ГВ, белковых и небелковых азотистых сур-

фактантов или неорганических поверхностно-неактивных веществ.

Выводы

1. Существуют гендерные особенности клинико-лабораторного и морфологического течения геморрагического васкулита: у мужчин болезнь начинается в более раннем возрасте, в большей степени возрастает общее периферическое сосудистое сопротивление, но слабее вовлекаются в процесс кожа и сердце, повышаются показатели в крови IgA и статическое (равновесное) поверхностное натяжение мочи при отсутствии гендерных особенностей адсорбционно-реологических свойств крови и эндотелиальной функции сосудов.

2. Половой диморфизм касается морфологических признаков гломерулонефрита при геморрагическом васкулите, который проявляется различиями у мужчин и женщин морфологического класса почечной патологии, частоты развития фибриноидного набухания сосудов почек, возникновения лимфогистиоцитарной инфильтрации артериол, депозитов в канальцах IgA и C3-компонента комплемента, а в эндотелии капилляров клубочков — IgM и C1q-компонента.

3. Представленные гендерные особенности геморрагического васкулита будут способствовать повышению качества ранней диагностики заболевания у мужчин и женщин, разработке медицинской технологии лечения больных разного пола и выделению критериев, позволяющих прогнозировать течение патологического процесса и эффективность терапевтических мероприятий.

Список литературы

1. Дядык А.И., Холопов Л.С., Зборовский С.Р. и др. Системные васкулиты в современной клинической практике.— Донецк: Издатель Заславский, 2013.— 248 с.
2. Brault-Meslin O., Rouvier P., Mekinian A. et al. Henoch-Schönlein purpura in the elderly // *Rev. Prat.*— 2011.— Vol. 61, N 9.— P. 1192—1193.
3. Byun J.W., Song H.J., Kim L. et al. Predictive factors of relapse in adult with Henoch-Schönlein purpura // *Am. J. Dermatopathol.*— 2012.— Vol. 34, N 2.— P. 139—144.
4. Chen O., Zhu X.B., Ren P. et al. Henoch Schonlein purpura in children: clinical analysis of 120 cases // *Afr. Health Sci.*— 2013.— Vol. 13, N 1.— P. 94—99.
5. Cristescu D.A., Yuvenco C., Schwartz S. Fatal Henoch-Schönlein purpura in an adult with Dieulafoy lesions // *J. Clin. Rheumatol.*— 2012.— Vol. 18, N 5.— P. 253—256.
6. Dudley J., Smith G., Llewelyn-Edwards A. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schonlein purpura (HSP) // *Arch. Dis. Child.*— 2013.— Vol. 98, N 10.— P. 756—763.
7. Kawasaki Y., Ono A., Ohara S. et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment // *Fukushima J. Med. Sci.*— 2013.— Vol. 59, N 1.— P. 15—26.
8. Lardhi A.A. Henoch-Schonlein purpura in children from the eastern province of Saudi Arabia // *Saudi Med. J.*— 2012.— Vol. 33, N 9.— P. 973—978.
9. Li L., Zhang J., Zhang Y., Ji H. Thrombosis warning in children suffering from henoch-schonlein purpura // *Indian J. Dermatol.*— 2013.— Vol. 58, N 5.— P. 409—410.
10. Moore S., Bowden A., Afify S. Henoch-Schonlein purpura // *BMJ Case Rep.*— 2011.— Vol. 23.— P. 2011—2012.
11. Najia O., Bouzaraa J., Goucha-Louzir R., Lakhoua M.R. Predictive factors of severe Henoch-Schonlein nephritis in children: report of 34 cases // *Tunis Med.*— 2012.— Vol. 90, N 12.— P. 878—881.
12. Penny K., Fleming M., Kazmierczak D., Thomas A. An epidemiological study of Henoch-Schönlein purpura // *Paediatr. Nurs.*— 2010.— Vol. 22, N 10.— P. 30—35.
13. Piram M., Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2013.— Vol. 25, N 2.— P. 171—178.
14. Poterucha T.J., Wetter D.A., Gibson L.E. et al. Histopathology and correlates of systemic disease in adult Henoch-Schönlein purpura: a retrospective study of microscopic and clinical findings in 68 patients at Mayo Clinic // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2013.— Vol. 68, N 3.— P. 420—424.
15. Schaiër M., Freitag J., Dikow R. et al. Henoch-Schönlein purpura in adults is not uncommon in elderly patients with an adverse prognosis // *Clin. Nephrol.*— 2011.— Vol. 76, N 1.— P. 49—56.
16. Soriano A., Galati G., Vespasiani-Gentilucci U. et al. A case of

- Henoch-Schönlein purpura in the elderly: not just a «second childhood» // *Aging. Clin. Exp. Res.*— 2012.— Vol. 24, N 5.— P. 559—560.
17. Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children // *J. Paediatr. Child. Health.*— 2013.— Vol. 49, N 12.— P. 995—1003.
18. Watson L., Richardson A.R., Holt R.C. et al. Henoch schonlein purpura — a 5-year review and proposed pathway // *PLoS One.*— 2012.— Vol. 7, N 1.— E. 29512.
19. Zaid M., Tan K., Smitasin N. et al. Henoch-Schönlein purpura associated with adult human immunodeficiency virus infection: case report and review of the literature // *Ann. Acad. Med. Singapore.*— 2013.— Vol. 42, N 7.— P. 358—360.

О.В. Синяченко, А.М. Герасименко, Т.Б. Бевзенко, П.О. Синяченко, М.О. Наумович

Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

Гендерні особливості геморагічного васкуліту

Мета роботи — оцінити особливості перебігу геморагічного васкуліту (ГВ) у чоловіків і жінок, виявити характер статевого диморфізму гломерулонефриту (ГН).

Матеріали та методи. Під наглядом перебували 144 хворих на ГВ (56% чоловіків та 44% жінок). Виконано клінічні, електрофізіологічні, ультразвукові, біохімічні, імунологічні, імуноферментні, фізико-хімічні й морфологічні дослідження (нефробіопсія у 21 пацієнта).

Результати та обговорення. У чоловіків хвороба починається в більш ранньому віці, морфологічний клас ГН у них вищий, більшою мірою зростають загальний периферійний судинний опір, частота розвитку фібриноїдного набрякання судин нирок і відкладень у канальцях нирок імуноглобуліну (Ig) А і С3-компонента комплементу, але менша загальна активність ГВ, слабкіше залучаються до процесу шкіра й серце, підвищуються показники в крові IgА та статичного (рівноважного) поверхневого натягу сечі, а також частота виникнення лімфогістіоцитарної інфільтрації артеріол і депозитів в ендотелії капілярів IgМ і С1q-компонента комплементу в канальцях за відсутності гендерних особливостей адсорбційно-реологічних властивостей крові, ендотеліальної функції судин і тяжкості уражень окремих ниркових структур.

Висновки. Існують гендерні особливості віку початку ГВ, ступеня активності захворювання, характеру уражень шкіри, серця й нирок.

Знання про особливості параметрів статевого диморфізму при ГВ сприятимуть підвищенню якості ранньої діагностики захворювання в чоловіків і жінок, розробці медичної технології лікування хворих різної статі та виокремленню критеріїв, що дадуть змогу прогнозувати перебіг патологічного процесу й ефективність терапевтичних заходів.

Ключові слова: васкуліт геморагічний, гломерулонефрит, перебіг, чоловіки, жінки.

О.В. Syniachenko, А.М. Gerasymenko, Т.Б. Bevzenko, П.О. Syniachenko, М.А. Naumovych

M. Gorky Donetsk National Medical University

Gender features of hemorrhagic vasculitis

Objective. To evaluate the features of the course of hemorrhagic vasculitis (HV) in men and women, to reveal the nature of sexual dimorphism of glomerulonephritis (GN).

Materials and methods. The study involved 144 patients with HV (56 % men and 44 % women). The clinical, electrophysiological, ultrasonic, biochemical, immunological, immune-, physical-chemical and morphological studies (nephrobiopsy in 21 patients) have been performed.

Results and discussion. In men, the disease onset takes place earlier, and GN morphological class is higher, then in women. Moreover, total peripheral vascular resistance and the incidence of renal vascular fibrinoid swelling and deposits in the renal tubules of immunoglobulin (Ig) A and C3-complement component were increased in the higher degree, but total activity of HV was lower; the involvement of skin and the heart in the process was less, blood indicators IgA in blood and static (equilibrium) surface tension of the urine increase, as well as the incidence of lymphohistiocytic infiltration of arterioles and deposits IgM in the capillary endothelium and C1q-component of complement in tubules increase in the absence of gender-specific of adsorptional-rheological features of blood, of the vascular endothelial function and the severity of the distinct renal structures.

Conclusions. Gender-specific peculiarities have been established in terms of age of the HV onset, of the disease activity, as well as the nature of skin, heart and kidneys lesions.

The knowledge of the peculiar parameters of gender dimorphism in HV will contribute to improvement if the quality of early diagnosis of the disease in men and women; the development of medical technology of treatment the patients of different gender and identification criteria to predict the course of the pathological process and the efficacy of therapeutic measures.

Key words: hemorrhagic vasculitis, glomerulonephritis, course, men, women.