

На правах рукописи



Астафьева Елена Васильевна

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
БИОМАРКЕРОВ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА
У ДЕТЕЙ С ГЕМОМРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ**

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького», Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк

Научный руководитель: **Пшеничная Елена Владимировна**
доктор медицинских наук, доцент заведующий кафедрой педиатрии №1 ФГБОУ ВО ДонГМУ

Официальные оппоненты: **Цыгин Алексей Николаевич**
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, главный научный сотрудник Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Османов Исмаил Магомедович

доктор медицинских наук, профессор, главный врач «Детской городской клинической больницы имени З. А. Башляевой ДЗМ»; главный внештатный специалист-педиатр Департамента здравоохранения города Москвы, заслуженный врач Российской Федерации, заслуженный врач города Москвы

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»**

Защита диссертации состоится «24» сентября 2026 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.400.02 при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283048, г. Донецк, проспект Панфилова, 3, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ДонГМУ (283003, г. Донецк, проспект Ильича, 16); <https://dnmu.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.400.02,
кандидат медицинских наук, доцент


С. И. Вакуленко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Разработка способов прогнозирования и ранней диагностики почечных осложнений при геморрагическом васкулите (ГВ) у детей является одной из актуальных задач современной педиатрии, что обусловлено высокой распространенностью ГВ, а также непредсказуемостью его течения и высокой вероятностью развития потенциально серьезных долгосрочных последствий для здоровья ребенка.

Почечный синдром заболевания является наиболее важным хроническим осложнением и основной причиной заболеваемости и смертности среди детей, страдающих ГВ, и, следовательно, основным прогностическим фактором его исхода. В группе больных с геморрагическим васкулитом и установленным гломерулонефритом (ГНГВ) риск хронической болезни почек возрастает до 20 % (Т. Ш. Исламов и соавт., 2022; M. Villatoro-Villar et al., 2019; П. В. Ананьин и соавт., 2024), что подчеркивает важность точной оценки риска поражения органа. Дети, у которых развивается нефропатия вследствие ГВ, часто нуждаются в длительном медицинском уходе и специализированном лечении.

Несмотря на то, что ГНГВ обычно развивается в течение первого месяца от начала ГВ, его течение может быть как бессимптомным, так и быстро прогрессирующим (А. В. Сукало, И. А. Козыро, 2019). Это создает главную медицинскую проблему – нет надежного способа предсказать риск развития тяжелой формы ГНГВ, и определяет важность ранней диагностики и индивидуального прогнозирования течения заболевания.

Существующие методы ранней диагностики ГНГВ несовершенны, а способность предсказать, у какого ребенка с ГВ разовьется тяжелое поражение почек, остается нерешенной задачей, поэтому требуется поиск новых, более точных подходов, что подтверждается продолжением активных исследований информативных биомаркеров и прогностических моделей

развития заболевания. Внедрение новых методов позволит выделить группу высокого риска для проведения ранней и интенсивной терапии, что напрямую улучшит качество жизни и выживаемость пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Выявление надежных прогностических биомаркеров ГНГВ – одно из ключевых направлений современных исследований.

Для оценки воспалительного процесса и прогнозирования осложнений педиатры традиционно используют гематологические маркеры (уровень IgA в сыворотке крови, количество лейкоцитов и тромбоцитов), не имеющие прогностической ценности.

С помощью протеомного анализа было обнаружено, что высокий уровень белка C4A и низкий уровень белка EZR в сыворотке крови могут служить диагностическими маркерами ГВ, но не ГНГВ у детей с пурпурой Шенлейна-Геноха (C. Liu et al., 2021).

Точно демонстрируют поражение клубочков нефронов результаты морфологических исследований биоптатов почки, однако они являются инвазивными и отражают локальные изменения в органе (D. Q. Ma, Y. Li, Z. G. Han et al., 2017).

Оценка состава протеома мочи как неинвазивного маркера начального повреждения почек имеет ряд ограничений ввиду низкой концентрации общего белка, высокой концентрации других компонентов, препятствующих разделению белков, а также динамичностью изменений состава мочи в зависимости от времени года (Wang J. et al., 2022). Прогностическая точность метода в плане скорости и объема поражения клубочков нефронов ограничена.

Поиск специфических биомаркеров и создание прогностических моделей с использованием машинного обучения на сегодняшний день имеют высокий риск систематической ошибки согласно чек-листу PROBAST (Liao J. et al., 2025).

Таким образом, степень разработанности проблемы можно

охарактеризовать как активно развивающуюся, но далекую от завершения. Патогенетически обоснованным видится подход к выбору информативных биомаркеров риска развития гломерулонефрита у детей с ГВ, основанный на оценке эндогенной интоксикации и факторов гемостаза.

Цель исследования. Повысить качество прогнозирования гломерулонефрита у детей с ГВ на основании изучения клинических и лабораторных биомаркеров эндогенной интоксикации и ключевых факторов гемостаза.

Задачи исследования:

1. Установить частоту и характер причинно-значимых факторов, предшествующих развитию ГВ с определением их значимости как начальной составляющей патогенеза заболевания.

2. Изучить особенности клинических проявлений гломерулонефрита у детей с ГВ.

3. Изучить роль нарушений факторов гемостаза (количество тромбоцитов (Тр.)), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген (ФИБ), фактор фон Виллебранда (ФВ), D-димер, XIII фактор свертывания крови (ФХIII)) в развитии гломерулонефрита у детей с геморрагическим васкулитом.

4. Исследовать состояние эндогенной интоксикации (уровень молекул средней массы (МСМ₂₅₄)) у детей в зависимости от клинических проявлений геморрагического васкулита.

5. Разработать модели прогнозирования развития гломерулонефрита у детей с геморрагическим васкулитом.

Научная новизна исследования

Показано, что установленные, предшествующие развитию геморрагического васкулита факторы, необходимо рассматривать как антигенную нагрузку в качестве иницилирующей составляющей патогенеза заболевания.

Показано, что установленные в дебюте геморрагического васкулита высокие показатели некоторых факторов гемостаза (фибриноген (ФИБ), фактор фон Виллебранда (ФВ), D-димер) коррелируют с тяжестью абдоминальной формы ГВ и развитием гломерулонефрита.

Исследовано состояние эндогенной интоксикации (уровень молекул средней массы (МСМ₂₅₄)) у детей в зависимости от клинических проявлений геморрагического васкулита.

Разработана модель прогнозирования развития гломерулонефрита у детей с геморрагическим васкулитом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Работа расширит понимание механизмов развития ГНГВ у детей с ГВ. Выявление связи между конкретными биомаркерами и риском ГНГВ позволяет уточнить роль эндотелиального повреждения, иммунных комплексов IgA, воспаления и коагуляционных нарушений в прогрессировании поражения почек.

В диссертации сформирован и обоснован комплекс лабораторных показателей (включая молекулы средней массы, факторы гемостаза и др.) как потенциальных предикторов ГНГВ.

Исследование позволило определить наиболее чувствительные и специфичные биомаркеры, изменения которых наблюдаются до манифестации клинических признаков ГНГВ.

Полученные данные закладывают теоретическую основу для индивидуализации наблюдения за детьми с ГВ: выделение групп высокого риска, оптимизация мониторинга их состояния (анализы мочи, АД, биомаркеры) и своевременной инициации нефропротективных мер.

Практическая значимость исследования существенно усиливается за счет комплексного анализа и систематизации клинколабораторных и инструментальных проявлений ГВ, а также ассоциированного с ним IgA-гломерулонефрита.

Разработанная многофакторная модель прогнозирования развития

гломерулонефрита у пациентов с ГВ включает параметры, легко доступные для оценки в рутинной клинической практике. Это позволяет внедрить модель в работу ревматологов и нефрологов для ранней стратификации риска, своевременного назначения превентивной терапии и улучшения долгосрочных почечных исходов у данной категории больных.

Методология и методы исследования

Работа выполнялась в течение 2016–2025 гг. в ГБУ ДНР «Республиканская детская клиническая больница», которая является клинической базой кафедры педиатрии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой д.м.н., доц. Пшеничная Е. В.). Всего в исследовании на различных этапах приняло участие 109 пациентов.

Исследование проспективное когортное.

Методологической основой исследования является совокупность методов изучения и обобщения опыта, аналитического и сравнительного анализов клинических обследований.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее частыми факторами, предшествующими развитию ГВ у детей, явились острые респираторные вирусные инфекции и их осложнения. Среди осложнений, наиболее значимую роль играли бактериальные синуситы, отиты и тонзиллиты, которые зачастую выступали триггерами иммуновоспалительного процесса, что подчеркивает полиэтиологичность пусковых механизмов данного васкулита.

2. Показано, что накопление эндотоксинов в крови больных с ГВ способствует активации системы гемостаза. Наиболее высокие и значимые показатели $МСМ_{254}$ зарегистрированы в подгруппе больных с АФ ГВ с ГНГВ.

3. Значимые и наиболее высокие показатели гемостаза (ФИБ, ФВ, D-

димер) при ГВ выявлены при АФ ГВ в подгруппе детей с гломерулонефритом.

4. Разработаны математические модели прогнозирования гломерулонефрита у детей с ГВ по данным значений MCM_{254} и факторов гемостаза (ФИБ, ФВ, D-димера). Совместное использование математических моделей позволяет повысить точность прогноза. Определение прогностической значимости изучаемых биомаркеров в порядке ранжирования принадлежит исследованию ФВ, затем, по убывающей, D-димеру, ФИБ, MCM_{254} .

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертации обусловлена обоснованностью методологического подхода к достижению цели и решению задач исследования достаточным числом клинических наблюдений, использованием высокочувствительных методов исследования, выполненных с использованием современной медицинской измерительной аппаратуры, прошедшей государственную поверку. Анализ и интерпретация полученных данных проведены с использованием современных методов статистической обработки.

Изложенные в исследовании положения, выводы и практические рекомендации неоднократно были представлены на национальных конгрессах и конференциях. Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на: VI Конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Здоровье детей – норма и патология» (мультидисциплинарный подход) (г. Луганск, 2023 г.), Научно-практической конференции «Актуальные проблемы детской гастроэнтерологии: взаимосвязь метаболического и констипационного синдромов» (г. Донецк, 2023 г.), Научно-практической конференции «Проблемные вопросы артериальной гипертензии у детей и подростков» (г. Донецк, 2025 г.), VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Осенние Филатовские чтения – важные вопросы детского

здравоохранения» (г. Москва, 2025 г.), XVI Всероссийской научно-практической конференции «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург-2023», XII Евразийском Конгрессе детских докторов «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (Узбекистан, Бухара, 2025 г.), Научно-практической конференции с международным участием «Педиатрический консилиум: разбор сложных клинических случаев», посвященных Дню защиты детей (г. Донецк, 2025 г.).

Результаты исследования используются в клинической практике ГБУ ДНР «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка», ГБУ ДНР «Республиканская детская клиническая больница», ГБУ ДНР «Городская детская клиническая больница №5», Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» МЗ РФ (г. Донецк).

Практические рекомендации внедрены в работу педиатрической и нефрологической служб Донецкой Народной Республики.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Содержание диссертации соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, пункту 3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией».

Личный вклад автора в выполнение работы

Автор является непосредственным исполнителем научно-исследовательской работы на всех ее этапах: определил цель и задачи, разработал дизайн, провел анализ отечественных и международных научных источников литературы по теме диссертации. Провел обследование детей, выполнил отбор и формирование групп наблюдения, осуществлен анализ анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных. Самостоятельно проведена статистическая обработка результатов

исследования, сформулированы выводы и представлены практические рекомендации. Соискателем подготовлены научные публикации по теме исследования, выступления на конференциях, оформлены диссертация и автореферат.

Публикации

По материалам исследования опубликовано 5 публикаций в рецензируемых научных изданиях. Получены 4 рацпредложения.

Структура и объем и диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, 8 разделов собственных наблюдений, выводов, практических рекомендаций. Диссертация изложена на 133 страницах печатного текста (основной объем – 102 страниц), иллюстрирована 17 рисунками, 22 таблицами. Список литературы состоит из 283 источников литературы (69 – кириллицей, 214 – латынью).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Диссертационная работа основана на результатах обследования и наблюдения 109 детей (59 – мальчиков и 50 девочек) в возрасте от 2-х до 17 лет с ГВ. Исследование проведено с соблюдением этических норм.

Диссертационное исследование отвечает всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, что подтверждается полученным разрешением этического комитета ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (от 21.05.2025, протокол №3).

На первом этапе дети с ГВ были разделены на 2 группы. В I группу вошли 86 детей (79,0 %) с абдоминальной формой (АФ) ГВ, во II – 23 пациента (21,0 %) с кожно-суставной формой (СФ) ГВ. Контрольную группу составили 30 здоровых сверстников.

При поступлении состояние детей с ГВ расценено как средней тяжести в 23 случаях (21,0 %), тяжелое – у 66 больных (60,5 %) и крайне тяжелое – у

20 (18,5 %) пациентов. Проводилось обследование больных, которым наряду с общеклиническими исследованиями, проводили определение нарушений факторов гемостаза ((АЧТВ), D-димер, XIII фактор свертывания крови и исследование состояния эндогенной интоксикации (уровень молекул средней массы (МСМ₂₅₄)). Больные с АФ ГВ при появлении мочевого синдрома были разделены на две подгруппы: 1 подгруппа с ГНГВ – 25 больных (22,9 % от всех больных, 29,1 % пациентов с АФ ГВ), 2 подгруппа без ГНГВ – 61 больной (56,0 % от общего количества больных, 70,9 % пациентов с АФ ГВ) и проведен повторный анализ результатов исследования полученных в начале заболевания.

На втором этапе с помощью метода бинарной логистической регрессии проведен анализ взаимосвязи между предикторами риска ГНГВ (фактор Виллебранда (ФВ), фибриноген (ФИБ), D-димер, ФХIII, МСМ₂₅₄) и развитием ГНГВ, что позволило определить вероятность развития ГНГВ и построить модели прогнозирования заболевания.

Методы исследования

Исследование эндогенной интоксикации, как биомаркера ГНГВ, осуществляли на основании изучения молекул средней массы с помощью скринингового метода Н. Г. Габриеляна и соавт. (1985).

Количество тромбоцитов определяли с помощью автоматического гематологического анализатора (Модель: НТИ MicroCC-20 Plus). Референсные значения определялись в пределах 150–400 Г/л. Фибриноген и активированное частичное тромбопластиновое время в плазме крови исследовали полуавтоматическим четырехканальным анализатором гемостаза «Реалайт 1204». Фактор Виллебранда определяли лазерным анализатором агрегации тромбоцитов «АЛАТ-2» производства ООО НПФ «Биола» с использованием набора «Виллебранд-тест». Исследование активности фактора XIII осуществлялось ручным методом, основанном на оценке лизиса фибринового сгустка в 5 % монохлоруксусной кислоте. Количественное определение D-димера осуществляли автоматическим иммунохемилюминесцентным

анализатором «IMMULITE 2000XPi» с набором реагентов для определения Д-димера.

Ультразвуковое исследование осуществляли с помощью аппарата Sono Scape S8 Exp. с каналом доплера, регистрационный номер 30435706444.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета StatSoft, Inc (2011) «STATISTICA version 10.0», лицензия на программу STA 999R347156-W.

В таблицах и по тексту количественные данные представлены в виде: средние величины (M), стандартное отклонение (Sd), 95 % ДИ, медиана (Me), минимум (Min), максимум (Max), квартиль Q25 % – Q75 %, нижний квартиль (Q25 %), верхний квартиль (Q75 %). Проверку гипотезы о равенстве средних в двух сравниваемых группах проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Нулевую гипотезу отвергали в случае $p < 0,05$.

Для исследования взаимосвязи MCM_{254} с факторами гемостаза использовался корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Для проверки гипотез о влиянии MCM_{254} и факторов гемостаза на вероятность развития ГНГВ использовали бинарную логистическую регрессию (для построения моделей выборку составили из 86 больных с АФ).

Результаты собственных исследований

Проведено исследование предшествующих патологических состояний у пациентов с геморрагическим васкулитом с целью выявления факторов, потенциально способствующих развитию заболевания. Наиболее часто развитию ГВ предшествовали инфекционно-воспалительные заболевания (в 83 случаях из 109), что составило 76,1 %. У 20,2 % обследуемых больных отмечена связь ГВ со стрептококковой инфекцией.

У 75,9 % детей с ГВ в анамнезе были указания на наличие аллергии: пищевой, лекарственной, бытовой и инсекталлергии.

Среди всех зарегистрированных случаев в 18,3% прослеживалась связь

дебюта заболевания с воздействием внешних физических факторов. Наиболее распространенными триггерами в этой группе стали: переохлаждение, физические перегрузки, инсоляция и эмоциональный стресс.

Среди больных с ГВ гломерулонефрит возник у четверти больных (25 человек – 23,0 %), только при АФ, наиболее часто протекал в виде изолированного мочевого синдрома с разной степенью выраженности гематурии и умеренной протеинурией, чаще у детей старше 10 лет (84,0 %), в большинстве случаев на $35,6 \pm 3,2$ дней от начала ГВ.

Результаты исследования МСМ₂₅₄

Проведено исследование МСМ₂₅₄ у 76 больных. Регистрация токсических составляющих с высоким содержанием МСМ₂₅₄ констатирована у детей с АФ ГВ в 2,7 раза чаще, чем среди детей с СФ васкулита. В группе АФ ГВ среднее значение МСМ₂₅₄ статистически значимо ($p < 0,001$) превышало соответствующий показатель в контрольной группе и в группе пациентов с СФ заболевания.

Проведено рассмотрение показателя МСМ₂₅₄ в подгруппах с АФ ГВ с ГНГВ и без ГНГВ (Таблица 1).

Таблица 1 – Показатели MCM_{254} и факторов гемостаза у детей с АФ ГВ с ГНГВ и без ГНГВ при поступлении в стационар

Показатель		М. (Sd)	95%ДИ	Me.	Q1 – Q3	Max. – Min.
MCM ₂₅₄ , у.е.	Дети с ГНГВ (n = 23)	301,9 (38,9)*	285,8- 318,0	315,0	300,0-326,0	351,0-214,0
	Дети без ГНГВ (n = 28)	203,2 (13,0)	198,2- 208,3	203,5	215,5-194,5	226,0-164,0
ФИБ, г/л	Дети с ГНГВ (n = 25)	7,2 (7,4)*	6,7-7,7	7,2	6,4-7,5	11,3-5,6
	Дети без ГНГВ (n = 61)	4,1 (1,0)	3,9-4,4	4,0	3,2-4,8	6,3-2,5
ФВ, %	Дети с ГНГВ (n = 25)	166,7 (19,6)*	156,0- 183,0	168,0	156,0-183,0	198,0-125,0
	Дети без ГНГВ (n = 12)	120,5 (18,9)	107,0- 135,0	127,5	107,0-135,0	146,0-88,0
ФХП, %	Дети с ГНГВ (n = 25)	52,6 (7,3)	47,7- 54,5	50,0	48,0-55,0	76,0-45,0
	Дети без ГНГВ (n = 12)	57,1 (7,9)	52,0- 62,1	54,0	50,5-64,0	73,0-48,0
D- димер, нг/мл	Дети с ГНГВ (n = 25)	2751,0 (1136,2)*	2282,0- 3220,0	2850, 0	1950,0- 3500,0	4850,0- 800,0
	Дети без ГНГВ (n = 12)	1353,8 (501,9)	1034,8- 1672,7	1482, 5	852,5- 1805,0	2000,0- 550,0
Примечание –* – отличие от соответствующего показателя в подгруппе детей без ГНГВ статистически значимо ($p < 0,05$).						

Как видно из Таблицы 1, у детей с ГНГВ зарегистрированы наиболее высокие средние значения MCM_{254} .

Результаты исследования ключевых факторов гемостаза

Исследование АЧТВ и тромбоцитов у 109 больных с различными клиническими проявлениями ГВ показало, что средние значения показателей находились в пределах референсных значений.

Уровень ФИБ, ФВ% и D-димера, ФХIII в группе детей с АФ статистически значимо отличался от группы контроля и больных с СФ заболевания ($p < 0,05$).

Изучаемые показатели рассмотрены у детей с АФ ГВ в подгруппах с ГНГВ и без ГНГВ (Таблица 1). Показатели ФИБ, ФВ% и D-димера у пациентов в подгруппе с ГНГВ оказались значимо выше в сравнении с подгруппой без ГНГВ. Уровень ФИБ в подгруппе с ГНГВ статистически значимо (в 1,5 раза) превышал таковой в подгруппе без ГНГВ. Среднее значение ФВ у больных с ГНГВ было в 1,5 раза выше и статистически значимо отличалось ($p > 0,05$) от подгруппы без ГНГВ. В подгруппе больных с ГНГВ показатель D-димера был в 2 раза выше и статистически значимо отличался ($p > 0,05$) от подгруппы без ГНГВ.

Изложенное позволило предположить наличие связи между высоким содержанием ФИБ, ФВ% и D-димера в крови в начале заболевания и вероятным развитием ГНГВ у пациентов.

Данные, связанные с прогнозом гломерулонефрита в группе больных с АФ ГВ, свидетельствуют, что среднее значение показателя у 25 детей с ГНГВ составило 52,6 % (47,7–54,5 %), что было ниже, чем у пациентов с АФ ГВ без ГНГВ, не достигая, однако, степени статистической значимости ($p = 0,069$). Таким образом, убедительные данные о прогностическом значении снижения активности ФХIII в формировании ГНГВ у больных с ГВ не получены.

Корреляционный анализ

Проведен корреляционный анализ показателей MCM_{254} с факторами свертывания, по результатам которого выявлена значимая средней силы прямая корреляционная связь MCM_{254} с ФВ ($R = 0,63$).

Повреждения эндотелия капилляров MCM_{254} запускают активацию процессов свертывания, где ключевым компонентом, составляющим основу тромба, является фибриноген, корреляционная связь с которым MCM_{254} сильная прямая, составляет ($R = 0,75$), а с предиктором тромбоза – D-димером средней силы прямая ($R = 0,57$), между ФХШ и MCM_{254} корреляционная связь средней силы обратная ($R = -0,60$).

Не прослеживалась статистически значимая корреляция между уровнем MCM_{254} и такими показателями как СРБ, лейкоциты, СОЭ. Средней силы прямая корреляционная связь MCM_{254} отмечалась с АЧТВ ($R = 0,38$), обусловленная тяжестью больных.

Учитывая, что D-димер, ФИБ и ФВ являются не только маркерами гемостаза, но и острофазовыми показателями, проведен корреляционный анализ между СРБ, лейкоцитами, СОЭ. Выявлена средней силы прямая корреляционная связь ($R = 0,34$) между D-димером и СРБ, достоверной корреляционной связи с лейкоцитами и СОЭ не установлено. Достоверной корреляционной связи между лейкоцитами, СОЭ, СРБ, ФИБ и ФВ не выявлено.

Выявлена сильная прямая корреляционная связь D-димера и ФВ ($R = 0,77$), средней силы корреляция D-димера с ФИБ ($R = 0,62$), а также сильная обратная корреляционная связь с ФХШ ($R = -0,79$).

Проведен корреляционный анализ факторов гемостаза при СФ и АФ ГВ в подгруппах с ГНГВ и без ГНГВ. У больных с АФ ГВ в подгруппах с ГНГВ и без ГНГВ установлены прямые сильные корреляции между ФВ и D-димером – 0,762, сильная обратная корреляционная связь между ФХШ и D-димером, средней силы обратная между ФХШ и ФВ – 0,689, указывающие на процессы гиперкоагуляции и тромбообразования. В группе больных с СФ ГВ подобные значимые корреляции не выявлены.

Модели прогнозирования

Для развития неблагоприятного исхода ГНГВ клиническое значение имели 4 показателя – MCM_{254} , ФВ, ФИБ и D-димер, которые использовались

для создания моделей прогнозирования ГНГВ. В качестве прогнозируемого фактора определен исход ГВ («благоприятный исход» – отсутствие ГНГВ и «неблагоприятный прогноз» – развитие ГНГВ). Результаты оценки коэффициентов уравнения для каждого признака приведены в Таблице 2.

Таблица 2 – Результаты бинарного логистического регрессионного анализа

Переменная – предиктор	Константа (Const. B_0), p – уровень значимости	Коэффициент предиктора, p – уровень значимости	Градации признака Min.–Max., един. изм	χ^2 Вальда, p – уровень значимости
МСМ ₂₅₄ (X1)	14,97, p = 0,002	– 0,06, p = 0,002	205,0–345,0 у.е.	10,19, p = 0,001
ФВ (X2)	17,79, p = 0,049	– 0,13, p = 0,048	88,0–198,0 %	3,78, p = 0,05
ФИБ (X3)	10,24, p = 0,001	– 1,68, p = 0,001	2,5–11,3 г/л	18,1, p = 0,001
D - д и м е р (X4)	3,01, p = 0,02	– 0,002, p = 0,01	550,0–4850,0 нг/мл	7,69, p = 0,01

В полученных моделях наблюдается согласование остатков с полунормальным распределением. Результаты исследований значения каждого предиктора для развития ГНГВ с применением разработанных моделей представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Риск (вероятность) развития ГНГВ при различных показателях МСМ₂₅₄ и факторах гемостаза

МСМ ₂₅₄ , у.е.		ФИБ, г/л		ФВ, %		D-димер, нг/мл	
количество	риск %	количество	риск %	количество	риск %	количество	риск %
220,0	15	4,0	3	130,0	29	500,0	12
280,0	86	6,0	46	150,0	85	1500,0	48
300,0	95	7,5	100	165,0	97	2500,0	87

Совместное использование математических моделей позволяет повысить точность прогноза развития ГНГВ.

Диагностические характеристики отдельных и совместной модели представленные в Таблице 4, полученные с помощью спецификационных таблиц высокие, что позволяет их использовать как прогностический тест.

Таблица 4 – Спецификационные критерии оценки моделей в %

Спецификационный критерий	МСМ ₂₅₄	ФИБ	ФВ	D-димер	Средняя величина критерия
Диагностическая чувствительность	95	83	92	79	87,25
Диагностическая специфичность	84	92	77	54	76,75
Диагностическая эффективность	90	88	84	67	82,25
Прогностическая ценность положительного результата	80	80	88	76	81,0
Прогностическая ценность отрицательного результата	96	93	83	58	82,5

Дискриминирующую способность каждой математической модели оценивали при помощи ROC-кривых. Показатели площади под ROC-кривой (AUC) составили для МСМ₂₅₄ – 88,4 %, ФВ – 97,7 %, ФИБ – 90,9 %, D-димера – 91,7 %. По данным анализа AUC наиболее значимая модель: ФВ – 97,7 %, затем, по убывающей, D-димера, ФИБ, МСМ₂₅₄.

Таким образом, созданная многофакторная математическая модель характеризуется высокой специфичностью – способностью достоверно выявлять пациентов с вероятностью развития ГНГВ, а также чувствительностью – способностью достоверно выявлять пациентов, где вероятность развития ГНГВ низкая. Модель может быть использована в

повседневной медицинской практике для определения вероятности развития ГНГВ у больных с ГВ, что определяет клиническую важность модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе представлены теоретическое обоснование и новое решение актуальной научной задачи современной медицины, связанные с повышением качества прогнозирования развития гломерулонефрита у детей с геморрагическим васкулитом на основании сопоставления особенностей современного клинического течения геморрагического васкулита и результатов исследования показателей, отражающих состояние эндогенной интоксикации и ключевых характеристик гемостаза.

Проведено обследование 109 больных в возрасте от 2-х до 17 лет с геморрагическим васкулитом.

Комплекс обследования включал изучение анамнеза заболевания и особенностей развития ребенка. Исследование включало два этапа: на первом – исследовали лабораторные показатели в начале заболевания у всех 109 больных (клинический анализ крови, коагулограмму, уровень D-димера, фактор фон Виллебранда, XIII фактор свертывания, МСМ₂₅₄, IgA, IgE, СРБ, креатинин, мочевого синдром), а затем, при появлении мочевого синдрома, у больных с АФ проводился повторный анализ результатов исследования полученных в начале заболевания.

Наиболее частым предшествующим развитию ГВ фактором среди обследованных детей явились инфекционно-воспалительные заболевания (76,1 %).

Согласно результатам исследования, из 109 обследованных детей с ГВ гломерулонефрит возник у 25 чел. – 23,0 % на 4–5 неделе ($35,6 \pm 3,2$ дней) от начала васкулита, чаще у детей старше 10 лет (84,0 %).

Исследование MCM_{254} показало, что уровень показателя у больных с АФ ГВ был в 2,7 раза выше при СФ ГВ. Кроме того, в подгруппе с ГНГВ в 1,5 раза превышал таковой в подгруппе без ГНГВ.

Среднее количество тромбоцитов и АЧТВ при всех клинических формах ГВ оказалось в пределах референсных показателей.

При исследовании коагулограммы установлен более высокий уровень фибриногена в группе больных с АФ ГВ: в 2 раза превышающий таковой группы контроля и в 1,4 раза у пациентов с СФ ГВ. Уровень фибриногена в подгруппе с ГНГВ статистически значимо (в 1,8 раза) превышал таковой в подгруппе без ГНГВ.

Нормальные значения активности ФВ выявлены более чем у половины больных с АФ (32 больных - 53,3 %). При этом средний показатель ФВ у детей с АФ статистически значимо ($p < 0,05$) отличался от такового контрольной группы и детей с СФ васкулита. Среднее значение активности ФВ у больных с ГНГВ было в 1,5 раза выше и статистически значимо отличалось ($p > 0,05$) от подгруппы без ГНГВ.

Показатель ФХШ при СФ заболевания соответствовал нормативным значениям, а у больных с АФ был снижен в 2 раза в сравнении с группой контроля. Среднее значение показателя у детей с ГНГВ составило 52,6 %, что было ниже, чем у пациентов с АФ ГВ без ГНГВ, не достигая, однако, степени статистической значимости.

Показатели D-димера были увеличены в группе больных с АФ в 4,5 по сравнению с референсными показателями и в 3 раза больше, чем при СФ ГВ. В подгруппе больных с ГНГВ уровень D-димера оказался выше в 2 раза в сравнении с подгруппой без ГНГВ.

Результаты корреляционного анализа факторов гемостаза при СФ и АФ ГВ в подгруппах с ГНГВ и без ГНГВ свидетельствуют о том, что у больных с АФ ГВ в подгруппах с ГНГВ и без ГНГВ имеют место корреляции прямые средней силы и сильные между факторами гемостаза ФИБ, ФВ, D-димером и обратные корреляции с XIII фактором свертывания.

Предложены модели прогнозирования вероятности развития гломерулонефрита у детей с ГВ с использованием статистически значимых переменных (МСМ₂₅₄, ФВ, ФИБ, D-димер). По данным анализа AUC наиболее значимая модель: ФВ – 97,7 %, затем, по убывающей, D-димера, ФИБ, МСМ₂₅₄. Модели являются экспресс-прогнозом вероятности развития гломерулонефрита у детей с ГВ.

ВЫВОДЫ

1. Степень риска развития геморрагического васкулита у детей существенно возрастает при сочетании агрессивного воздействия инфекционного возбудителя с приёмом лекарственных препаратов. В частности, особую роль играют антибактериальные и нестероидные противовоспалительные средства, которые могут модифицировать иммунный ответ и способствовать формированию патологических иммунных комплексов, оседающих в сосудистой стенке.

2. Гломерулонефрит возникает у четверти больных с ГВ старше 10 лет, наиболее часто в виде изолированного мочевого синдрома с различной выраженностью гематурии и протеинурии менее 1,5 г/сутки на $35,6 \pm 3,2$ день от начала васкулита, без признаков, свидетельствующих о снижении функции почек в течение ближайших 24 месяцев.

3. Установлено, что значимые и наиболее высокие показатели гемостаза: ФИБ = 7,2 г/л (6,7–7,7 г/л), ФВ = 166,7 % (158,7–174,8 %), D-димер = 2751,0 нг / мл (2282,0–3220,0 нг / мл) при ГВ выявлены при АФ ГВ в подгруппе детей с гломерулонефритом.

4. Наличие преимущественно сильных корреляционных связей МСМ₂₅₄ с факторами гемостаза (ФВ, ФИБ, D-димером) указывает, что накопление эндотоксинов в крови больных с ГВ способствует активации системы гемостаза. Наиболее высокие и значимые показатели МСМ₂₅₄ зарегистрированы в подгруппе больных с АФ ГВ с ГНГВ 301,9 у.е. (285,8–318,0 у.е.).

5. Разработаны математические модели прогнозирования ГНГВ у детей с ГВ по данным значений MCM_{254} и факторов гемостаза (ФИБ, ФВ, D-димера). Вероятность развития ГНГВ свыше 50 % возникает при показателях $MCM_{254} = 250,0$ у.е., ФИБ = 6,2 г/л, ФВ = 138,0 %, D-димера = 1500 нг / мл. Вероятность развития ГНГВ повышается пропорционально увеличению указанных переменных. Совместное использование математических моделей позволяет повысить точность прогноза. Информативность изучаемых биомаркеров, как предикторов ГНГВ, в порядке ранжирования принадлежит ФВ, затем, по убывающей, D-димеру, ФИБ, MCM_{254} . Предложенные модели и совместная модель прогнозирования вероятности (риска) развития ГНГВ характеризуются высокой специфичностью и чувствительностью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Среди предшествующих ГВ факторов, наиболее частыми являются ОРВИ и ее осложнения, вторыми по встречаемости – различные проявления аллергии, что необходимо учитывать при определении общей тактики и частных аспектов лекарственной терапии.

2. Клинико-лабораторными особенностями гломерулонефрита при ГВ можно считать наиболее частое появление мочевого синдрома, преимущественно в виде гематурии разной степени выраженности и протеинурии на $35,6 \pm 3,2$ день от начала заболевания (после регрессии кожного и абдоминального синдрома). Течение нефрита в большинстве случаев имеет латентный характер, что требует активного скрининга анализов мочи в течение не менее 6 месяцев.

3. Для повышения эффективности терапии больным с геморрагическим васкулитом необходимо углубленное исследование гемостаза (коагулограмму, фактор Виллебранда, D-димер, и XIII фактора свертывания крови) и показателя эндогенной интоксикации MCM_{254} .

4. Врачу, составляющему план наблюдения и лечения больного ГВ, рекомендуется, использовать предложенную модель прогнозирования ГНГВ,

при расчете вероятности развития ГНГВ 50 % и более, использовать оптимальные дозы препаратов патогенетической терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ДНР, в которых излагаются основные научные результаты диссертации (статьи):

1. Инфекционные триггеры и их роль в патогенезе геморрагического васкулита и связанного с ним гломерулонефрита / Е. В. Прохоров, Е. В. Пшеничная, Е. В. Астафьева // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т.32, №1. – С. 86-90 *(Соискатель проанализировал литературные источники, выбрал методы исследования, провел математическую обработку данных, сформулировал выводы).*

2. Гистологические классификации и характер патологических изменений в почках при нефрите у детей с иммуноглобулин А-васкулитом (обзор литературы) / Е. В. Прохоров, Е. В. Пшеничная, Е. В. Астафьева // Медико-социальные проблемы семьи. – 2023. – Т.28, №1. – С.114-119 *(Соискатель провел обзор литературы по исследуемому вопросу, выбрал методы исследования, сформулировал выводы).*

3. Состояние фибринстабилизирующего и его прогностическое значение при геморрагическом васкулите у детей / Е. В. Прохоров, Е. В. Пшеничная, Е. В. Астафьева // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 32, №2. – С. 51-54 *(Соискатель провел клиническое исследование, обобщение результатов, статическую обработку результатов, сформулировал выводы исследования).*

4. Значимость уровня молекул средней массы в плазме крови, как показателя эндогенной интоксикации, в прогнозировании гломерулонефрита у детей с геморрагическим васкулитом / Е. В. Пшеничная, Е. В. Астафьева //

Мать и дитя. – 2024. – №1. – С. 66-72 (*Соискатель собрал часть клинического материала, провел обобщение результатов, статистическую обработку, сформулировал выводы исследования*).

5. Причинно-значимые факторы развития IgA-васкулита у детей / Е. В. Пшеничная, Е. В. Астафьева // Медико-социальные проблемы семьи. – 2025. – Т. 3, №3. – С.41-45 (*Соискатель провел клиническое исследование, обобщение результатов, статическую обработку результатов, сформулировал выводы исследования*).

Тезисы:

6. Пшеничная, Е. В. Прогностическая значимость активности фактора Виллебранда в крови как фактора риска развития гломерулонефрита при геморрагическом васкулите у детей / Е. В. Пшеничная, Е. В. Астафьева // Российский педиатрический журнал: Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Осенние Филатовские чтения – важные вопросы детского здравоохранения» – г. Москва, 23–26 сентября 2025 г. – 2025, приложение 4. – Т. 28. – С. 64 (*Соискатель собрал часть клинического материала, провел статистическую обработку, сформулировал выводы исследования*).

7. Пшеничная, Е. В. Прогностическое значение показателя молекул средней массы в качестве предиктора развития гломерулонефрита у детей с геморрагическим васкулитом / Е. В. Пшеничная, Е. В. Астафьева // Российский педиатрический журнал: Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Осенние Филатовские чтения – важные вопросы детского здравоохранения» – г. Москва, 23–26 сентября 2025 г. – 2025, приложение 4. – Т. 28. – С. 65 (*Соискатель собрал часть клинического материала, провел обобщение результатов, статистическую обработку, сформулировал выводы исследования*).

8. Астафьева, Е. В. Почечные аномалии, как один из факторов риска развития гломерулонефрита у детей с геморрагическим васкулитом /

Е. В. Астафьева // Сборник материалов XVIII всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология–2024» – г. Москва, 28–30 мая 2024 г. – 2024. – С. 56 *(Соискатель провел обобщение результатов, сформулировал выводы исследования).*

9. Астафьева, Е. В. Прогностическая значимость активности фактора Виллебранда для развития гломерулонефрита у детей в остром периоде геморрагического васкулита / Е. В. Астафьева, Е. В. Пшеничная // Архив клинической и экспериментальной медицины: Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии и детской кардиологии», посвященной памяти профессора С. С. Остропольца – г. Донецк, 29 сентября 2025 г. – 2025. – С. 6 *(Соискатель проанализировал литературные источники, провел математическую обработку данных и обобщение результатов, сформулировал выводы исследования).*

10. Пшеничная, Е. В. Фибриноген как биомаркер гломерулонефрита у детей с геморрагическим васкулитом / Е. В. Пшеничная, Е. В. Астафьева // Архив клинической и экспериментальной медицины: Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии и детской кардиологии», посвященной памяти профессора С. С. Остропольца – г. Донецк, 29 сентября 2023 г. – 2023, приложение 3. – Т. 32. – С. 36 *(Соискатель проанализировал литературные источники, провел математическую обработку данных и обобщение результатов).*

11. Пшеничная, Е. В. Индуцирующее влияние лекарственных препаратов на развитие геморрагического васкулита у детей / Е. В. Пшеничная, Е. В. Астафьева // Сборник тезисов Материалы XII Евразийского конгресса детских докторов «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» Узбекистан, г. Бухара, 17–18 октября 2025 г. – 2025. – С. 146-147. *(Соискатель провел обобщение результатов, статистическую обработку, сформулировал выводы исследования).*

12. Пшеничная, Е. В. Прогностическая значимость уровня Д-димера и фибриногена в крови как фактора риска развития гломерулонефрита в остром периоде геморрагического васкулита у детей / Е. В. Пшеничная, Е. В. Астафьева // Сборник тезисов XII Евразийский конгресса детских докторов «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» Узбекистан, г. Бухара, 17–18 октября 2025 г. – 2025. – С. 144-145. *(Соискатель собрал часть клинического материала, провел обобщение результатов, сформулировал выводы исследования).*

13. Астафьева Е. В. Особенности мочевого синдрома у детей с IgAV / Е. В. Астафьева, Е. В. Пшеничная // Нефрология и диализ: Материалы XX Общероссийской конференции Российского диализного общества г. Москва, 14–15.11.2025 г. – 2025. – Т.27. № 4. – С.444-445. *(Соискатель провел обобщение результатов, сформулировал выводы исследования).*

14. Астафьева Е.В. Случай заболевания геморрагическим васкулитом ребенка с сахарным диабетом 1 типа / Е. В. Астафьева, Е. В. Пшеничная // Архив клинической и экспериментальной медицины: Материалы научно-практической конференции с международным участием «Педиатрический консилиум: разбор сложных клинических случаев», посвященный дню защиты детей – г. Донецк, 29 мая 2025 г. – 2025, приложение 1. – Т. 34. – С. 6. *(Соискатель провел обобщение результатов, сформулировал выводы исследования).*

15. Прохоров Е.В. Характер нарушений функционального состояния тонкой кишки в остром периоде геморрагического васкулита у детей / Е. В. Прохоров, Е. В. Пшеничная, Е. В. Астафьева // Сборник тезисов Материалы XVI Всероссийской научно-практической конференции «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург – 2023», посвященной памяти профессора Игоря Михайловича Воронцова – г. Санкт-Петербург, 10–11 марта 2023 г. – 2023. – С. 64. *(Соискатель собрал часть клинического материала, провел обобщение результатов, сформулировал выводы исследования).*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСЛО – антистрептолизин-О

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

АФ – абдоминальная форма

ГВ – геморрагический васкулит

ГНГВ – гломерулонефрит, обусловленный геморрагическим васкулитом

ДС – диагностическая специфичность

ДЧ – диагностическая чувствительность

ДЭ – диагностическая эффективность

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

МСМ₂₅₄ – молекула средней массы

ПШГ (или PSH) – пурпура Шенлейна-Геноха (в Европейской литературе обозначается геморрагический васкулит)

СФ – суставная форма

СЭИ – синдром эндогенной интоксикации

Тр. – количество тромбоцитов

ФВ – фактор Виллебранда

ФИБ – фибриноген

ФСФ – фибринстабилизирующий фактор

ФХIII – XIII фактор свертывания

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦИК – циркулирующих иммунных комплексов

ЭИ – эндогенная интоксикация

EULAR/PReS – Европейская лига борьбы с ревматизмом и Европейское общество детской ревматологии

HLA – лейкоцитарный антиген

HP – *helicobacter pylori*

IgA – иммуноглобулины класса А

LCV – лейкоцитокластический васкулит

MP-Ab – антитела микоплазмы

MPR – отношения среднего объема тромбоцитов к количеству тромбоцитов

NLR – соотношение нейтрофилов к лимфоцитам

PLR – соотношение тромбоцитов к лимфоцитам

RAS – ренин-ангиотензиновая система

TB-Ab – антитела к туберкулезной палочке