

ОТЗЫВ

официального оппонента Лучаниновой Валентины Николаевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры педиатрии и детской кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу **Скобелевой Кристины Владимировны** «Состояние ренин-ангиотензиновой системы и функции почек у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия.

Актуальность темы диссертационного исследования

В последние годы отмечается рост частоты вторичных болезней почек у детей, ассоциированных с нарушениями обмена веществ и некоторыми эндокринными заболеваниями, которые имеют прогрессирующее течение с развитием хронической болезни почек (ХБП) и инвалидизацией пациентов уже в детском возрасте (Вялкова А. А., 2019). Учёные разных стран говорят и пишут о мировой эпидемии ХБП, представляя, что во всём мире 1 из 10 человек имеет хроническую болезнь почек. В структуре причин развития ХБП в мире сахарный диабет (СД) стоит на первом месте (42%). По мере увеличения «стажа» СД растёт риск развития ХБП. Именно диабетическая нефропатия - наиболее частая причина тяжелой инвалидизации при сахарном диабете.

Сахарный диабет 1 типа — одно из распространенных заболеваний детского возраста. В мире отмечается прогрессивное увеличение больных детей сахарным диабетом 1 типа (СД-1) и омоложение его дебюта. Тяжелые специфические осложнения СД, одним из которых является поражение почек, определяют его как важнейшую медико-социальную и экономическую проблему современного общества (Дедов И.И., Шестакова М.В., 2019, 2021).

Во взрослой диабетологии при СД-2 имеются исследования, свидетельствующие об универсальной роли ренин-ангиотензи-альдостероновой системы (РААС) в развитии наиболее серьезных заболеваний человечества, принявших размах эпидемий: ожирение и метаболический синдром, СД и его сосудистые осложнения, сердечно-сосудистая патология. Наибольшую роль в поражении органов-мишеней играет гиперактивность локальных (тканевых) РААС, компоненты которой синтезируются непосредственно в этих органах: сердце, почках, глазах, жировой ткани, поджелудочной железе. Убедительным доказательством роли гиперактивной РААС при указанных заболеваниях является тот факт, что применение блокаторов РААС (ИАПФ, АРА, прямых ингибиторов ренина,

антагонистов альдостерона) позволяет предупредить развитие или остановить прогрессирование сосудистых осложнений диабета (нефропатии, ретинопатии), сердечно-сосудистой патологии и даже самого СД и метаболического синдрома. При СД-1 подобные научные исследования единичные (Bojestig, M. и соавт., 2000, Burns K.D. и соавт, 2017, Куценко Л.В. и соавт. 2018).

Одним из основных гемодинамических механизмов развития и прогрессирования ДН считают внутриклубочковую гиперфильтрацию и гипертензию, вследствие повреждения эндотелия стенки сосудов, подоцитов, мезангия, эпителия канальцев, интерстиция паренхимы почек. Этот механизм активизируется хронической гипергликемией, вызывая вначале функциональные, а затем структурные изменения в почках, протекающие латентно и приводящие к появлению микроальбуминурии (МАУ), а также отражает наличие эндотелиальной дисфункции. Микроальбуминурия является доказанным высокочувствительным маркером прогностически неблагоприятного поражения почек. Появление МАУ свидетельствует о наличии склероза не менее 20–25% нефронов, а прогрессирование до стадии протеинурии — о потере 50–70% клубочков, что указывает на необратимое поражение почек и резко снижает эффективность проводимой терапии, а прогрессивное снижение фильтрационной функции почек становится неизбежным.

В связи с тем, что на момент диагностики диабетической нефропатии (появлении микроальбуминурии) функциональные и морфологические изменения в клубочке необратимы, выявление доклинической стадии ДН играет важную роль в прогнозе качества жизни пациента, страдающего сахарным диабетом.

В этом и состоит важность и **актуальность** диссертационного исследования Скобелевой К.В., в котором изучались клинические проявления, гормонально-метаболический профиль крови и функциональное состояние почек при различной степени компенсации и длительности СД-1 **с целью** определения факторов риска развития диабетической нефропатии и разработки алгоритма ранней диагностики микрососудистого повреждения почки. Ранняя диагностика диабетической нефропатии предполагает выбор методов профилактики развития микрососудистого поражения при СД-1, а также определение объема адекватного своевременного и патогенетически обоснованного вида лечения. **Задачи**, поставленные в работе, конкретны и соответствуют цели.

Каким же образом Кристина Владимировна справилась с реализацией поставленных задач? При выполнении намеченной программы автор наблюдала и обследовала 75 детей и подростков с ранее диагностированным сахарным диабетом 1

типа, но без ранее диагностированной диабетической нефропатии, в возрасте от 3 до 17 лет обоих полов (это основная группа). В контрольную группу исследования было включено 35 детей без нарушений углеводного обмена и других факторов риска по развитию сахарного диабета. Обе группы репрезентативны по возрасту, полу, массе тела (ИМТ), им проводилось обследование по одной и той же программе (клиническое, лабораторное, инструментальное).

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Название работы соответствует цели и задачам исследования. Представленный анализ свидетельствует об использовании автором различных информативных и надежных методов комплексного обследования пациентов, адекватного статистического анализа, что позволило решить сформулированные задачи и достичь поставленной цели. Исследование выполнено на достаточном количестве клинических наблюдений. Современные статистические приёмы позволили с высокой степенью достоверности объективизировать полученную информацию. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Основные научные положения, выводы, практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, обоснованы и достоверно подтверждены.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Научная новизна диссертационного исследования Скобелевой К.В. заключается в установлении изменений показателей компонентов ренин-ангиотензиновой системы при сахарном диабете 1 типа, не имеющих клинических проявлений диабетической нефропатии, в зависимости от длительности и степени компенсации заболевания.

Установлен пусковой механизм каскада нарушений функционирования классической оси «ренин-ангиотензин-альдостерон» и прогрессирования эндотелиальной дисфункции. Этим триггером (пусковым механизмом) является инсулинорезистентность, формирующаяся на фоне высоких доз препаратов инсулина и хронической гипергликемии, при отсутствии компенсации СД. Выявлено негативное влияние высоких доз инсулина, значительно превышающих поддерживающие, на развитие ДН. Определены взаимосвязи липотоксичности и хронического неспецифического воспаления на фоне гипергликемии. Показана целесообразность исследования уровня альфа-2-глобулина для оценки наличия неспецифического воспаления.

Кроме того, выявлено, что активация РААС происходит с самого начала эндотелиального повреждения и в дебюте проявляется повышением уровней ренина, альдостерона, АКТГ; в дальнейшем же с прогрессированием повреждения наблюдается «переключение» на локальное звено РААС с подавлением классической оси. При этом, в

дальнейшем происходит снижение активности классической оси РААС с постепенным выходом в «гипоренинемический гипоальдостеронизм» при увеличении длительности СД и недостаточной компенсации.

Теоретическая значимость полученных результатов научного исследования Скобелевой К.В. заключается в углублённом изучении ренин-ангиотензиновой системы, функционального состояния почек, других биохимических показателей у детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа при различной степени компенсации и длительности СД, с микрососудистыми осложнениями и без таковых. А также проведен анализ гендерных и возрастных особенностей проявления повреждения почек при СД1.

Практическая значимость исследования

Практическая значимость результатов работы очевидна, так как полученные знания восполняют сведения о роли изменений показателей ренин-ангиотензиновой системы и функционального состояния почек в формировании и ранней диагностике диабетической нефропатии.

С целью оптимизации ранней диагностики микрососудистых осложнений рекомендовано исследование уровня ренина (как наиболее информативного и стабильного компонента РААС) на всех этапах оценки функциональной сохранности почки при СД-1 у детей.

Определены факторы риска развития диабетической нефропатии, разработан алгоритм ранней диагностики и профилактики микрососудистого повреждения почек на фоне хронического неспецифического воспаления до клинических проявлений нефропатии.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертация Скобелевой К.В. оформлена в соответствии с требованиями (ГОСТ 7.0.11-2011), составлена традиционно, изложена на 122 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, и 4 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы, 2-х глав с описанием результатов собственных исследований с обсуждением. Далее представлены выводы, практические рекомендации, список сокращений и литературных источников. Список литературы включает 115 источников из них 16 отечественных и 99 зарубежных. Важно отметить, что 30% отечественных и 60% зарубежных это публикации последних 5 лет.

Во введении сформулировано обоснование актуальности выбранной темы исследования. Цель и задачи составлены чётко и конкретно в логической их взаимосвязи, отражены научная новизна и практическая значимость. Положения, выносимые на защиту, содержат основные результаты проведённых исследований.

В обзоре литературы (1 глава) дан анализ имеющихся на сегодняшний день литературных сведений по проблеме микрососудистого повреждения почек при СД1 на всех этапах развития ДН при различной степени компенсации СД. Анализ источников литературы позволил автору аргументировать актуальность диссертационного исследования, сформулировать цель и задачи. Обзор литературы написан интересно, грамотно, с чётким изложением и пониманием материала.

Во второй главе (Материалы и методы исследования) представлен дизайн исследования, обследуемые группы пациентов, объём и методы проведённых исследований. Много места в этой главе заняло описание статистических методов, некоторые из которых не использовались в работе. Неполно дана сравнительная клиническая характеристика основной и контрольной групп.

В третьей главе (Результаты), состоящей из 4-ёх разделов собственных исследований, автором дан детальный анализ анамнестических и клинико-лабораторных характеристик пациентов и научная оценка полученных результатов проведенного исследования.

Показано, что в течение первых 5 лет от дебюта заболевания отмечается повышение уровня ренина с постепенным его снижением вплоть до гипорениемии по мере увеличения длительности заболевания. Автором впервые описан феномен, так называемого «гипоренинемического гипоальдостеронизма», у детей с СД-1.

Проведенный сравнительный анализ компонентов РААС в основной группе между детьми с СД-1 без микрососудистых осложнений с показателями пациентов, имеющих микрососудистые осложнения, показал, что у детей, имеющих другие микрососудистые осложнения, регистрируется активация ренин-ангиотензиновой системы. Одновременно, похожие статистически достоверные закономерности обнаружены при сравнении показателей у детей с СД-1 с осложнениями и без осложнений, а также при сравнении у детей с СД-1 без осложнений и контрольной без сахарного диабета.

Представлена зависимость активности компонентов РААС от количества микрососудистых осложнений, частоты полинейропатии и ангиопатии, диагностированных в основной группе. При этом, очевидным оказалось, что компоненты РААС по мере нарастания частоты осложнений переходят от высокой активности к ее угнетению, проходя фазу «нормальных» показателей. Повышенный уровень альфа-2-глобулина при СД связан с течением хронического воспалительного процесса, обусловленного гипергликемией, оксидативным стрессом и прочими составляющими, на что указывают другие учёные и подтверждено данными настоящего исследования, а

именно, чем тяжелее хроническая воспалительная реакция и степень повреждения эндотелия, тем выше уровень альфа-2-глобулина и ренина/альдостерона.

Уровни микроальбуминурии, суточной протеинурии, альбуминового-креатининового отношения не выявили зависимости с изменениями показателей РААС у детей с СД-1, однако, микроальбуминурия статистически значимо выше в группе пациентов с микрососудистым поражением. При формировании гиперфльтрации отмечается нарастание уровня АКТГ, что говорит о первичном почечном поражении с активацией центральной регуляции РААС системы.

При сопоставлении биохимических показателей крови и компонентов РААС установлена слабая зависимость между уровнем триглицеридов в крови и АКТГ, что объясняется липотоксическим действием триглицеридов.

При сравнительном анализе уровня ренина пациентов с СД-1, не имеющих микрососудистых осложнений, с контрольной группой отмечен более низкий его уровень у детей без сахарного диабета. Однако, уровень альдостерона и его стандартное отклонение в контрольной группе были выше, при этом показатели скорости клубочковой фильтрации и микроальбуминурии в этой группе оставались в норме.

Исследование компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РААС), биохимических показателей крови при различной степени компенсации и длительности СД, а также при наличии или отсутствия других микрососудистых осложнений, позволило определить факторы риска ДН и разработать алгоритм ранней диагностики и профилактики микрососудистого повреждения почек.

В четвёртой главе (Обсуждение полученных результатов) по сути дано заключение по данным собственного исследования. Сравнение результатов исследования с таковыми, полученными другими исследователями, представлено, на мой взгляд, недостаточно. Тем не менее, важным является, что в этой главе автор указала на перспективы развития изучаемого научного направления, в частности, необходимость исследования ещё одного маркера развития диабетической нефропатии - это подоцитурин. Подоциты, являясь незаменимой структурой гломерулярного фильтрационного барьера в почках, предохраняют пациентов с ДН от потери белка. Подоцин - специфический белок подоцитов, тестирование которого может быть включено в перечень неинвазивных тестов в моче после изучения динамики его изменений в процессе развития ДН и корреляций с показателями функциональной активности почек и гормонально-метаболического профиля крови. Кроме того, дальнейшее изучение эпигенетических механизмов развития СД-1 и ДН, а также молекулярно-генетических аспектов в сочетании с достижениями настоящего научного исследования, являются перспективными и будут востребованными

в дальнейшем. В связи с этим, со временем ценность настоящего исследования будет возрастать.

После четвёртой главы представлены выводы и практические рекомендации.

Апробация и внедрение в практику результатов исследования.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 6 статей в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах (БАК-3, Scopus (3)), 1 постерный доклад на XVIII Конгрессе Международной ассоциации педиатров-нефрологов в Венеции (октябрь 2019 г., тезисы в журнале ESPN «PediatricNephrology») и 1 доклад на Российской научно-практической конференции (г. Санкт-Петербург).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты диссертационного исследования Скобелевой К.В. не противоречат ранее опубликованным результатам как отечественных, так и зарубежных авторов и при этом расширяют их. Они могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую работу педиатрических, эндокринологических отделений стационаров, а также в амбулаторную службу в рамках диспансерного наблюдения за больными сахарным диабетом (алгоритм). Такое внедрение может быть в виде информационного письма или методических рекомендаций, а также докладов на конференциях.

Автореферат оформлен правильно, соответствует содержанию диссертационной работы и содержит все основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации.

В тексте диссертации и автореферата имеются отдельные стилистические погрешности, которые не снижают научно-практическую ценность диссертации. И все замечания, что высказаны мной, можно считать пожеланиями диссертантке учитывать их в дальнейшей научной работе.

Принципиальных замечаний по диссертации Скобелевой К.В. нет.

Для обсуждения хочу задать автору следующие вопросы:

1. Как формировалась выборка для исследования (расчёт необходимого числа наблюдений)?
2. С учётом выявленных критериев ранней диагностики ДН, кому и какие конкретные терапевтические мероприятия (режим наблюдения, диета, лекарственные средства и др.) Вы будете рекомендовать?
3. Что Вам известно об эпигенетике СД-1 и ДН?
4. Объясните, почему уровень альдостерона и его стандартное отклонение в контрольной группе выше.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Скобелевой Кристины Владимировны «Состояние ренин-ангиотензиновой системы и функции почек у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – педиатрия, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение одной из существенных задач, имеющих научное и практическое значение для развития педиатрии, нефрологии и эндокринологии, а именно, получены доказательства обоснования оптимальных критериев ранней верификации начального диабетического повреждения почек у детей и подростков с СД-1.

Диссертация по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и уровню решения проблемы полностью соответствует критериям, пп.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции постановления Правительства Российской Федерации № 355 от 21.04.2016 г. и №1168 от 01.10.2018), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор, Скобелева Кристина Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры педиатрии и детской кардиологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Заслуженный врач Российской Федерации,
доктор медицинских наук,

профессор



Лучанинова Валентина Николаевна

Подпись 
Ученый секретарь Университета 
«12» 03 2012 г.



Адрес учреждения:

191015, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург,

ул. Кирочная, 41,

Тел.: 8(812)3035000,

E- mail: rectorat@szgmu.ru, сайт: www.szgmu.ru