

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Смирновой Натальи Николаевны на диссертационную работу Скобелевой
Кристины Владимировны «Состояние ренин-ангиотензиновой системы и
функции почек у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.21.- педиатрия

Актуальность темы исследования

Постоянно растущее число больных сахарным диабетом (СД) по всему миру вызывает лавинообразное число публикаций, посвященных ранней диагностике сахарного диабета и его осложнений, оптимизации и персонификации их терапии. Тем не менее, реальные возможности компенсации СД не могут удовлетворить ни пациентов, ни врачей. Качество и предполагаемая продолжительность жизни пациентов с СД 1 типа, большинство из которых – дети и подростки, остаются значительно более низкими, чем у их здоровых сверстников. Одна из наиболее частых причин инвалидизации при СД – диабетическая нефропатия. В связи с тем, что на момент диагностики диабетической нефропатии (появлении микроальбуминурии) функциональные и морфологические изменения в клубочке необратимы, выявление доклинической стадии диабетической нефропатии играет важную роль в прогнозе качества жизни пациента, страдающего сахарным диабетом. Максимально возможно ранняя диагностика вовлеченности почек в патогенез СД обеспечивает нефропротекцию и позволяет надеяться на замедление развития хронической болезни почек. Между тем, вопросы состояния органов мочевой системы при СД у детей и подростков недостаточно изучены и освещены в литературе. Исследование К.В.Скобелевой посвящено ранней доклинической диагностике реакции почек на развитие СД-1, что, безусловно, имеет высокую степень



актуальности и отражает междисциплинарные проблемы (диабетология-нефрология-педиатрия).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа Скобелевой К.В. представляет собой полноценное исследование, основанное на результатах обследования достаточного количества пациентов.

Достаточное для математической обработки число обследованных (75 детей и подростков с СД-1), наличие группы сравнения (35 человек, сопоставимых с основной группой по возрасту и полу), адекватные методы математической обработки позволяют утверждать, что полученные положения, выводы и рекомендации вполне обоснованы. В работе использованы и проанализированы современные клинические исследования зарубежных авторов. Цель и задачи работы сформулированы четко и лаконично.

Научная новизна представленной работы

Работа К.В.Скобелевой является приоритетной в отечественной диабетологии: впервые изучено состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у детей с СД-1 до появления клинико-лабораторных признаков нефропатии, включая микроальбуминурию. Прослежена динамика изменений отдельных компонентов РААС в зависимости от длительности СД-1 и степени его компенсации. Впервые доказана связь между снижением активности классической оси РААС и прогрессированием микрососудистого поражения. Впервые предложен наиболее ранний диагностический критерий нарушения состояния РААС – активность ренина плазмы. Изменения этого показателя предшествуют появлению микроальбуминурии и увеличению СКФ, что диктует необходимость своевременно начать коррекцию ранних эндотелиальных

повреждений почек и предупредить их прогрессирование до появления явных признаков диабетической нефропатии.

Теоретическая и практическая значимость результатов, полученных соискателем

Работа имеет приоритетное значение для отечественной педиатрии и диабетологии. Автору впервые удалось доказать раннее вовлечение РААС – системы в патогенез диабетического повреждения почек у детей и подростков с СД-1. Определение ренина, как наиболее раннего маркера вовлеченности почек, предшествующего «золотому стандарту» диагностики диабетической нефропатии – важнейший практический вывод, заслуживающий широкого внедрения в практику педиатрической эндокринологии.

Оценка структура и содержания диссертационной работы

Диссертационная работа К.В.Скобелевой представляет собой завершенное научное исследование, построенное по традиционному плану. Текст диссертационного исследования изложен на 122 страницах, содержит 64 таблицы и 45 рисунков. Список литературы включает 115 публикаций (из них 99 зарубежных и 16 отечественных), представляя спектр литературных источников, опубликованных преимущественно за последние 10 лет.

Глава 1 содержит литературный обзор, в котором приведен подробно проработанный глубокий анализ научной литературы, основанный главным образом на публикациях последнего десятилетия. В обзоре литературы подробно описаны имеющиеся на сегодняшний день научные данные по изучаемой теме. В работе подробно изложены изменения клинко-лабораторных данных на всех этапах развития ДН при различной степени компенсации СД. Данные обобщены и критически оценены автором. Литературный обзор служит обоснованием постановки цели и задач исследования.

Глава 2 посвящена описанию материалов и методов исследования. Обследовано 75 детей и подростков с СД-1, но без признаков диабетической нефропатии (по общепризнанным критериям). Представлены подробные данные анамнеза, сопутствующей патологии и выявленных осложнений СД-1, не связанных непосредственно с реакцией почек. В группу сравнения включено 35 подростков без признаков нарушения углеводного обмена и не имевших соматической патологии, негативно влияющей на функцию почек. При этом автор констатирует 7 случаев зарегистрированной гиперрениемии и 1 случай гипорениемии из 35 обследованных в группе сравнения.

Комплекс биохимических, гормональных, а также инструментальных исследований проведен по стандартным методикам и на сертифицированном оборудовании. Перечень методик соответствует поставленным задачам. Забор крови у всех пациентов проводился утром после пробуждения в горизонтальном положении тела (до первого подъема с кровати). Принимая во внимание отличающиеся нормативные значения показателей РААС для пациентов разных возрастных групп (в исследование включены дети от 3 до 17 лет), автором было принято решение об использовании качественного анализа, разделив пациентов по категориям «повышенный», «нормальный» и «пониженный» показатель, предварительно оценив его уровень у каждого отдельно взятого пациента.

Методы статистического анализа позволяют утверждать, что полученные заключения и выводы вполне достоверны.

Глава 3. Результаты исследования. В 3 главе проанализирована зависимость компонентов РААС при СД-1 от ряда факторов, характеризующих течение диабета. Динамика АКТГ, ренина и альдостерона сопоставлена с длительностью и степенью компенсации диабета, оценивавшейся по уровню гликированного

гемоглобина. Автором показано, что в течение первых 5 лет от дебюта заболевания отмечается повышение уровня ренина, с постепенным его снижением вплоть до гипоренинемии по мере нарастания длительности заболевания. Автору удалось показать, что феномен «гипоренинемического гипоальдостеронизма», описанный у взрослых пациентов с СД-1, существует и у детей.

Нарастание уровней альдостерона и АКТГ отмечено при длительности заболевания более 5-10 лет, с последующим резким снижением при длительности сахарного диабета более 10 лет.

Практически важный факт – зависимость активности компонентов РААС от количества микрососудистых осложнений, частоты полинейропатии и ангиопатии, диагностированных в основной группе, критерием включения в которую являлось отсутствие диагноза «диабетическая нефропатия». Методом анализа процентных долей показано, что по мере нарастания частоты осложнений компоненты РААС переходят от высокой активности к ее угнетению, проходя фазу «нормальных» показателей. Далее сопоставлена активность компонентов РААС с суточной дозой инсулина – менее 1ед/кг и более 1ед/кг массы тела. Автор объясняет высокий уровень АКТГ у пациентов, получавших высокие дозы инсулина, усилением оксидативного стресса, гломерулярной гипертензией и отслойкой подоцитов. Очевидно, это заключение сделано по литературным данным. При сопоставлении биохимических показателей крови и компонентов РААС установлена слабая зависимость между уровнем триглицеридов в крови и АКТГ, что автор объясняет липотоксическим действием триглицеридов. Не установлены связи РААС с уровнем общего холестерина. К сожалению, в тексте диссертации не представлено данных об определении других компонентов стандартной липидограммы – липопротеинов низкой и высокой плотности, коэффициента атерогенности. У 11 пациентов

основной группы обследованных имелась разная степень избытка массы тела. Было бы интересно проанализировать активность компонентов РААС в зависимости от индекса массы тела. Автор не обнаружил никакой связи между суточной экскрецией калия и натрия с одной стороны и длительностью СД-1, и степенью компенсации – с другой. Представляется, что связь экскреции электролитов с течением СД-1 и активностью компонентов РААС была бы выявлена, если бы определялась не общая суточная экскреция электролитов, а их экскретируемые фракции. Это позволило бы обсуждать степень тубулярной дисфункции.

При трактовке данных автор широко пользуется ссылкой на эндотелиальную дисфункцию. Если МАУ принять за степень дисфункции эндотелия, то можно объяснить связь процентной доли МАУ с микрососудистыми осложнениями, полинейропатией и ангиопатией сетчатки, а также с длительностью СД-1. Другие показатели функции эндотелия, очевидно, не определялись.

Глава 4. Обсуждение полученных результатов. Подробный анализ полученных данных сопоставлен с данными литературы.

В целом автору удалось доказать, что уровень ренина в крови наиболее чувствительно реагирует на изменения в диабетическом статусе и может служить ранним маркером вовлеченности почек в патологический процесс при СД-1 до повышения МАУ. Исследование компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РААС), биохимических показателей крови при различной степени компенсации и длительности СД, а также при наличии или отсутствии других микрососудистых осложнений, позволило определить факторы риска ДН и разработать алгоритм ранней диагностики и профилактики микрососудистого повреждения почек.

Выводы сформулированы в соответствии с поставленными задачами и четко отражают суть полученных в исследовании результатов.

Автореферат отражает основные положения и результаты диссертационного исследования, оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

В целом результаты диссертации Скобелевой К.В. показывают раннюю вовлеченность компонентов РААС в развитие микрососудистого повреждения на фоне хронического неспецифического воспаления, до клинических проявлений нефропатии. Полученные в исследовании данные позволили автору выработать алгоритм ранней диагностики диабетической нефропатии. Результаты диссертационной работы Скобелевой К.В. внедрены в клиническую работу педиатрического отделения №1 и эндокринологического отделения Клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета Минздрава России»

Результаты исследования опубликованы в 6 печатных работах, рецензируемых ВАК и Scopus. Представлен 1 постерный доклад на XVIII Конгрессе Международной нефрологической ассоциации в Венеции, октябрь 2019 г (тезисы в Pediatric Nephrology), рецензируемом Scopus и 1 доклад на Российской научно-практической конференции.

В тексте диссертации и автореферата имеются отдельные стилистические погрешности, которые не имеют принципиального значения и не снижают научно-практическую ценность диссертации

В целом диссертационная работа оформлена аккуратно, хорошо иллюстрирована, является полностью завершенным научным исследованием.

В процессе знакомства с диссертацией возникло несколько вопросов.

- 1 Вопрос: если высокие дозы инсулина активируют АКТГ из-за усиления оксидативного стресса, то почему по мере прогрессирования микрососудистых повреждений, усугубляющих оксидативный стресс, угнетается активность ренина.
- 2 Вопрос: какова была корреляция компонентов РААС с ИМТ пациентов основной группы, учитывая избыток веса у части из них?
- 3 Вопрос: как Вы можете объяснить 7 случаев гиперренинемии и 1 случай гипоренинемии среди 35 обследованных в группе сравнения?

Необходимо отметить, что поставленные вопросы имеют дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы Скобелевой К.В.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

Диссертация Скобелевой Кристины Владимировны на соискание ученой степени кандидата наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи ранней, доклинической диагностики диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом первого типа.

По актуальности, новизне и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Скобелевой Кристины Владимировны является самостоятельным полностью законченным научным

исследованием и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и может быть представлена к защите по специальности 3.1.21.- педиатрия.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой педиатрии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика
И.П.Павлова Министерства здравоохранения
Российской Федерации»



Н.Н. Смирнова

«22» - 02

2022 г

Почтовый адрес:

197022 Санкт-Петербург ул. Л.Толстого, д. 61/8

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П.Павлова Министерства здравоохранения
Российской Федерации»

Тел. 8 (812)338-68-95

nephro-uro-kids@mail.ru



Подпись руки заверяю:	Смирнова Н.Н.
Специалист по кадрам	Е.В.Руденко
«22»	02 2022 г.