



федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Оренбургский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России
ул. Советская, 6, г. Оренбург, 460000
тел.: (3532) 50-06-06 (доб.601),
факс: (3532) 50-06-20
E-mail: orgma@esoo.ru

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Оренбургский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения России Федерации,
докт. мед. наук, профессор
И.В. Мирошниченко

На 21.03.2022 № 03-В-29-22 «21» 03 2022г.
№ _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Оренбургский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы

Скобелевой Кристины Владимировны «Состояние ренин-
ангиотензиновой системы и функции почек у детей и подростков с
сахарным диабетом 1 типа», представленной на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.21.- педиатрия

Актуальность темы диссертационного исследования обусловлена прогрессивным ростом заболеваемости сахарным диабетом 1 типа (СД-1) у детей и омоложением дебюта заболевания. Ранний дебют СД-1, большая длительность заболевания ассоциируют с ростом частоты развития микрососудистых осложнений, приводящих к снижению качества жизни и инвалидизации пациентов. Наиболее частой причиной инвалидизации детей с сахарным диабетом является диабетическая нефропатия. Используемые в настоящее время клинические критерии для ранней диагностики диабетической нефропатии (появлении микроальбуминурии) связаны уже с необратимыми функциональными и морфологическими изменениями в клубочках и тубуло-интерстициальной ткани почек, тогда как выявление



ранней доклинической стадии ДН перспективно для предупреждения прогрессирования ДН и улучшения прогноза качества жизни пациента, страдающего сахарным диабетом.

Перспективным для профилактики микроангиопатии является ранняя диагностика сахарного диабета и его осложнений с использованием новых критериев ранней диагностики микрососудистых осложнений, в том числе диабетической нефропатии, и назначение патогенетически обоснованной терапии.

Научные данные современной литературы свидетельствуют об универсальной роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа у взрослых. При этом подобные научные исследования при СД-1 единичные (Bojestig, M. и соавт., 2000, Burns K.D. и соавт, 2017, Куценко Л.В. и соавт. 2018). Описания состояния ренин-ангиотензиновой системы при СД-1 у детей практически не встречаются ни в зарубежной, ни в отечественной литературе.

Исследование компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РААС) у детей с СД-1, которой принадлежит одна из главных ролей в развитии диабетической нефропатии, является актуальным. Тема диссертационного исследования представляет интерес как с научной, так и с практической точки зрения.

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

Диссертационная работа Скобелевой К.В. «Состояние ренин-ангиотензиновой системы и функции почек у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа» представляет собой научное исследование, основанное на результатах обследования 75 детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа, не имеющих установленного диагноза диабетической нефропатии. Достаточное для математической обработки число обследованных (75), наличие группы сравнения (35 человек, сопоставимых с основной группой по возрасту, полу массе тела (ИМТ), которым проводилось обследование по одной и той же программе (клиническое, лабораторное, инструментальное), а также адекватные методы математической обработки - позволяют утверждать, что полученные результаты доказаны, выводы, положения и практические рекомендации научно обоснованы. В работе проведен сравнительный анализ современных клинических исследований отечественных и зарубежных авторов. Цель и задачи работы сформулированы четко, логично.

В диссертационной работе Скобелевой К.В. в соответствии с поставленными задачами исследования обследованы дети с сахарным диабетом 1 типа, не имеющих установленного диагноза диабетической нефропатии в сравнении с группой пациентов с эндокринопатиями, не имеющих нарушений углеводного обмена (патология роста, заболевания щитовидной железы). Для определения факторов риска развития диабетической нефропатии и разработки алгоритма ранней диагностики микрососудистого повреждения почек автором изучены клиническая характеристика и особенности течения сахарного диабета; определены показатели компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; метаболический профиль крови, функциональное состояние почек при различной степени компенсации и длительности СД-1 с учетом наличия или отсутствия других микрососудистых осложнений СД-1.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

В диссертационном исследовании Скобелевой К.В. «Состояние ренин-ангиотензиновой системы и функции почек у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа» впервые в России оценены изменения гормонального профиля - компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РААС) у детей с сахарным диабетом, не имеющих установленного диагноза диабетической нефропатии в зависимости от длительности и степени компенсации заболевания, наличия или отсутствия других микрососудистых осложнений. Доказано, что при увеличении длительности СД-1 у детей и неудовлетворительной компенсации заболевания отмечается снижение активности классической оси РААС с постепенным выходом в «гипоренинемический гипоальдостеронизм». Проведенный сравнительный анализ компонентов РААС в сравниваемых группах - между детьми с СД-1 (основная группа) без микрососудистых осложнений и пациентами с СД-1, имеющими микрососудистые осложнения, показал, что активация ренин-ангиотензиновой системы регистрируется у детей, имеющих микрососудистые осложнения.

В диссертационной работе Скобелевой К.В. доказано, что пусковым механизмом каскада нарушений функционирования классической оси «ренин-ангиотензин-альдостерон» является инсулинорезистентность, формирующаяся на фоне высоких доз препаратов инсулина и хронической гипергликемии при отсутствии компенсации СД.

На фоне гипергликемии определены взаимосвязи показателей липотоксичности и хронического неспецифического воспаления. Обоснована

целесообразность исследования уровня альфа-2- глобулина для оценки наличия неспецифического воспаления.

Выявлено, что в дебюте повреждения происходит активация РААС, что проявляется повышением уровней ренина, альдостерона, АКТГ. Доказано, что при прогрессировании повреждения наблюдается «переключение» на локальное звено РААС с подавлением классической оси. При этом, происходит снижение активности классической оси РААС с постепенным выходом в «гипоренинемический гипоальдостеронизм» при увеличении длительности СД и недостаточной компенсации заболевания.

Установлено, что при увеличении длительности и недостаточной компенсации СД-1 происходит снижение активности классической оси РААС с постепенным выходом в «гипоренинемический гипоальдостеронизм».

Впервые предложено использовать показатель активности ренина плазмы у детей в качестве дополнительного, диагностически значимого критерия микрососудистых осложнений с повреждением почек.

Теоретическая и практическая и значимость

Теоретическая значимость полученных результатов диссертационного исследования Скобелевой К.В. заключается в научном обосновании клинической роли компонентов ренин-ангиотензиновой системы, функционального состояния почек, комплекса биохимических показателей, отражающих особенности метаболизма у детей с сахарным диабетом 1 типа при различной степени компенсации и длительности СД-1, имеющих микрососудистые осложнения и без таковых. Проведен анализ гендерных и возрастных особенностей проявления СД-1 у детей. В диссертационном исследовании Скобелевой К.В. доказана ранняя (до появления клинических проявлений диабетической нефропатии) вовлеченность компонентов РААС в развитие микрососудистых осложнений, влияющих на повреждение почек.

Практическая значимость результатов работы очевидна, так как получены дополнительные научные данные по обоснованию патогенетической роли ренин-ангиотензиновой системы в формировании микрососудистых осложнений (диабетической нефропатии) у детей.

Для оптимизации ранней диагностики микрососудистых осложнений СД-1 у детей рекомендовано исследование уровня ренина, как наиболее информативного и стабильного компонента РААС на всех этапах оценки структурно-функционального состояния почек. Определение ренина перспективно как наиболее раннего маркера вовлеченности почек, предшествующего клинической диагностике диабетической нефропатии.

Это важнейший практический вывод, заслуживающий широкого внедрения в практику педиатрической эндокринологии и нефрологии.

На основании анализа комплексного исследования компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РААС), биохимических показателей крови при различной степени компенсации и длительности СД, наличия или отсутствия других микрососудистых осложнений определены патогенетические факторы риска ДН, разработан алгоритм доклинического выявления риска нефропатии и профилактики микрососудистого повреждения почек.

Научная обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью научно обоснованы и являются результатом применения комплекса информативных и достоверных методов обследования пациентов, адекватного статистического анализа, что позволило решить сформулированные автором задачи и достичь поставленной цели работы. Исследование выполнено на достаточном количестве клинических наблюдений. Автором подробно изложен дизайн исследования и тактика выбора пациентов-кандидатов. Работа выполнена на достаточно высоком методологическом уровне.

Автором применены современные методики статистической обработки данных, что позволило обосновать сделанные в работе выводы и сформулировать практические рекомендации. Достоверность полученных в ходе работы данных не вызывает сомнения.

Полученные выводы и положения, выносимые на защиту, логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования. Результаты диссертационного исследования Скобелевой К.В. не противоречат ранее опубликованным результатам как отечественных, так и зарубежных авторов и при этом расширяют их. Основные результаты исследования были представлены на российских и международных конференциях, опубликованы в рецензируемых научных журналах.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Скобелевой К.В. оформлена в соответствии с требованиями ВАК и изложена на 122 страницах машинописного текста, содержит 64 таблицы и 45 рисунков. Состоит из оглавления, введения, четырех 4 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы, главу с описанием результатов собственных исследований и главу - обсуждение результатов собственных исследований. Далее представлены выводы,

практические рекомендации, список сокращений и литературных источников. Список литературы включает 115 источников из них 16 отечественных и 99 зарубежных, при этом 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 научные результаты и новизну проведённых исследований.

В обзоре литературы (12-39 стр.) подробно описаны имеющиеся современные научные данные по изучаемой теме, подробно изложены изменения клинико-лабораторных показателей на всех этапах развития СД-1 при различной степени компенсации и длительности СД-1. 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 2 главе (40-46 стр.), посвященной материалам и методам, четко представлен дизайн исследования, дана характеристика обследуемых групп пациентов, перечень методик в соответствии с поставленными задачами.

Обследовано 75 детей и подростков с ранее диагностированным сахарным диабетом 1 типа, без установленного диагноза диабетической нефропатии, в возрасте от 3 до 17 лет обоих полов (основная группа). Представлены подробные данные анамнеза, сопутствующей патологии и выявленных осложнений диабета, не связанных непосредственно с поражением почек.

В контрольную группу исследования включено 35 детей с эндокринопатиями (патология роста, заболевания щитовидной железы) без нарушений углеводного обмена и не имеющих факторов риска по развитию сахарного диабета, а также без признаков соматической патологии, негативно влияющей на состояние почек. Обе группы репрезентативны по возрасту, полу, массе тела (ИМТ). Все обследованы по одной и той же программе. 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 достоверны.

В 3 главе (47-96 стр.) автором дан глубокий анализ анамнестических и клинико-лабораторных характеристик пациентов с СД-1 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 до уровня гипоренинемии по мере увеличения длительности СД-1. Автором впервые описан феномен, так называемого «гипоренинемического гипоальдостеронизма» у детей.

Проведенный в основной группе (дети с СД-1 без микрососудистых осложнений) сравнительный анализ компонентов РААС с таковыми показателями у пациентов с СД-1, имеющих микрососудистые осложнения, показал, что у детей, имеющих микрососудистые осложнения, регистрируется достоверная активация ренин-ангиотензиновой системы.

Установлена 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-1 ассоциирован с показателями хронического воспалительного процесса, обусловленного гипергликемией, оксидативным стрессом и прочими патогенетическими составляющими, характерными для СД-1 и подтверждены данными настоящего исследования: доказано, что чем тяжелее хроническая воспалительная реакция и степень повреждения при СД-1, тем выше уровень альфа-2-глобулина и ренина/альдостерона.

У детей с СД-1 не выявлено зависимости уровня микроальбуминурии, суточной протеинурии, альбуминового-креатининового отношения с изменениями показателей РААС. При этом уровень микроальбуминурии статистически значимо выше в группе пациентов с микрососудистыми поражениями. При формировании гиперфилтрации отмечается нарастание уровня АКТГ, что свидетельствует о первичном почечном поражении с активацией центральной регуляции и 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 у пациентов с СД-1, не имеющих микрососудистых осложнений и детьми контрольной группы, не имеющих нарушений углеводного обмена, отмечен достоверно более низкий его уровень у детей, не имеющих сахарного диабета. Уровень альдостерона и его стандартное отклонение в контрольной группе были достоверно выше. При этом скорость клубочковой фильтрации и микроальбуминурия в этой группе оставались в пределах нормы.

В 4 главе (обсуждение собственных результатов) Представлен анализ полученных данных, сопоставленный с данными литературы.

Автором доказано, что уровень ренина в крови является чувствительным доклиническим показателем изменения диабетического статуса при СД-1 (до повышения МАУ) и может служить ранним маркером доклинической стадии поражения почек при СД-1 у детей.

Сравнительный анализ компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РААС), биохимических показателей крови при различной степени компенсации и длительности СД-1, а также у детей с СД-1 при наличии и отсутствии микрососудистых осложнений позволило определить патогенетические факторы риска ДН и разработать алгоритм прогнозирования риска почечного поражения при СД-1 у детей, а также профилактики микрососудистого повреждения почек. 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 педиатрии, эндокринологии.

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)..

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 МЗ РФ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования Скобелевой К.В. могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую работу педиатрических, эндокринологических отделений стационаров, а также в амбулаторную службу при диспансерном наблюдении за пациентами с сахарным диабетом, а также в виде информационного письма, методических рекомендаций, докладов на конференциях.

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

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

В процессе изучения диссертации возникли вопросы:

1. Патогенетическое обоснование повышения активности ренина плазмы в формировании повреждения почек при СД-1 типа у детей и подростков?
2. Современные критерии диагностики и структура диабетической нефропатии у детей и подростков с СД-1 типа?

Заключение

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, выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПб ГМПУ Минздрава России, Заслуженного врача Российской Федерации Тыртовой Людмилы Викторовны, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований предложено решение важной научной задачи – определение особенностей состояния ренин-ангиотензиновой системы при

