

*На правах рукописи*



**Скобелева Кристина Владимировна**

**СОСТОЯНИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ФУНКЦИИ  
ПОЧЕК У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

3.1.21. Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022 г.

Работа выполнена на кафедре факультетской педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** Доктор медицинских наук, доцент  
**Тыртова Людмила Викторовна**

**Официальные оппоненты:**

**Лучанинова Валентина Николаевна** – заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и детской кардиологии, профессор

**Смирнова Наталия Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии, заведующая

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «11» апреля 2022 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Сахарный диабет (СД) является глобальной мировой проблемой. Статистика по сахарному диабету 1 типа почти полностью представлена детьми и подростками, их насчитывается более 1,1 млн по всему миру на 2019 год. Несмотря на достижения в области контроля гликемии и артериального давления, ребенок с диагнозом СД-1, как ожидается, будет жить на 17 лет меньше, чем сверстники без диабета [Van Raalte D.H., 2020; Miller R.G., 2016; Harding J.L., 2016]. СД ассоциируется с сокращением продолжительности жизни, значительными показателями болезненности, связанными со специфическими для диабета микроваскулярными и макроваскулярными осложнениями, снижением качества жизни [WHO/IDF, Report, 2007]. Диабетическая нефропатия (ДН) является основной причиной неблагоприятного прогноза для жизни больных СД. В развитии ДН одна из главных ролей принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). На сегодняшний день известно о наличии локальных (тканевых) ее компонентов. Именно их активация играет ведущую роль в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета. Это обстоятельство объясняет во многом патогенетическую роль РААС в поражении органов-мишеней даже при нормальной или низкой активности ренина плазмы (АРП) [Шестакова М.В., 2010]. Кроме того, активация РААС происходит задолго до появления клинических признаков диабетической нефропатии. В настоящее время диабетическая нефропатия с вовлечением РААС у взрослого населения с СД фигурирует в трудах многих ученых, но описания состояния ренин-ангиотензиновой системы при СД в детском возрасте практически не встречается ни в зарубежной, ни в отечественной литературе.

### **Цель исследования**

Изучить особенности состояния ренин-ангиотензиновой системы, а также ее влияние на формирование патологии почек у детей и подростков с различной степенью компенсации сахарного диабета 1 типа для оптимизации ранней диагностики поражения почек.

### **Задачи исследования**

1. Оценка гормонального профиля РААС по уровню АКТГ, активного ренина плазмы, альдостерона крови с последующим анализом изменения компонентов РААС при различной компенсации заболевания и его длительности у детей и подростков с СД-1.
2. Изучение особенностей изменения биохимических показателей крови ( $\alpha$ 2-глобулина, холестерина, триглицеридов, калия, натрия, хлора) и их корреляции с компонентами РААС у детей и подростков с СД-1.

3. Изучение роли высоких доз инсулина (в качестве поддерживающей терапии) в развитии ДН.
4. Исследование особенностей экскреции электролитов у детей и подростков в течение заболевания.
5. Проведение сравнительного анализа гормональных и биохимических показателей, размеров почек у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа и группы детей без нарушений углеводного обмена.
6. Анализ полученных изменений гормональных и биохимических показателей и обоснование оптимальных критериев для ранней верификации начального диабетического повреждения почек у детей и подростков с СД-1.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в России у детей и подростков с СД-1, не имеющих осложнения в виде диабетической нефропатии, изучены изменения компонентов ренин-ангиотензиновой системы в зависимости от длительности и степени компенсации заболевания.

Впервые установлено, что у детей и подростков с СД-1 уже в первые годы заболевания при неудовлетворительной компенсации отмечается активация РААС (ренин-ангиотензиновой системы) с повышением уровня ее компонентов до ускорения клубочковой фильтрации и появления стадии микроальбуминурии. Активация РААС происходит и при уже имеющемся микрососудистом повреждении внепочечной локализации при СД-1.

Впервые у детей с СД-1 доказано снижение активности классической оси РААС с постепенным выходом в «гипоренинемический гипоальдостеронизм» при увеличении длительности СД и недостаточной компенсации. Результаты указывают на активацию почечных компонентов РААС со снижением активности классической оси вследствие прогрессирования микрососудистого поражения.

Впервые предложено использовать показатель активности ренина плазмы в качестве дополнительного диагностически значимого критерия диабетического поражения почек, что позволяет своевременно начать коррекцию начальных эндотелиальных повреждений у детей с СД-1 и предупредить их прогрессирование.

Установлено, 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.

У детей и подростков с СД-1 установлена положительная корреляция уровней альфа-2-глобулина с ренином и альдостероном по сравнению с контрольной группой. Результаты указывают на развитие хронического неспецифического воспалительного процесса при формировании диабетической нефропатии.

Получены новые данные о положительной корреляции развития артериальной гипертензии с активацией классической РААС и ускорением

клубочковой фильтрации. При формировании «гипоренинемического гипоальдостеронизма» с увеличением длительности и недостаточной компенсации СД отмечается снижение случаев артериальной гипертензии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

По результатам проведенного исследования дана характеристика изменений компонентов РААС при различной степени компенсации и длительности сахарного диабета 1 типа у детей и подростков. Показано негативное влияние высоких доз инсулина, значительно превышающих поддерживающие, на прогрессирование эндотелиальной дисфункции и ДН. Описаны взаимосвязи липотоксичности и хронического неспецифического воспаления на фоне гипергликемии. Показана целесообразность исследования уровня альфа-2-глобулина для оценки наличия неспецифического воспаления. Проведен анализ гендерных и возрастных особенностей проявления почечного повреждения. Показано, что активация РААС происходит с самого начала эндотелиального повреждения и в дебюте проявляется повышением уровней ренина, альдостерона, АКТГ; в дальнейшем с прогрессированием повреждения наблюдается «переключение» на локальное звено РААС с подавлением классической оси. Полученные результаты позволили разработать алгоритм диагностики диабетической нефропатии и ее доклинических проявлений у пациентов детского возраста для раннего выявления и начала своевременного адекватного, патогенетически обоснованного лечения, а также профилактики эндотелиальных повреждений.

Рекомендовано исследование уровня ренина (как наиболее информативного и стабильного компонента РААС) на всех этапах оценки функциональной сохранности почки при СД-1 у детей.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационного исследования явились принципы доказательной медицины. Базой для проведения работы послужило эндокринологическое отделение Клиники ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Минздрава России, возглавляемое Заслуженным врачом Российской Федерации, д.м.н., профессором кафедры факультетской педиатрии Тыртовой Людмилой Викторовной, в период с 2015 по 2020 годы. Объектом исследования были 75 детей и подростков с ранее диагностированным сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 3 до 17 лет обоих полов в равной степени и 35 детей без нарушений углеводного обмена тех же возрастных и половых параметров (в качестве контрольной группы). Предметом исследования являлись особенности течения заболевания с оценкой состояния ренин-ангиотензиновой системы в основной группе на основании физикальных и лабораторно-инструментальных данных, а также сравнительный анализ данных особенностей с контрольной группой детей.

Все участники исследования подписали информированное согласие.

Теоретической основой послужили публикации отечественных и зарубежных авторов.

При проведении данного диссертационного исследования для обработки полученной информации были применены современные методы статистического анализа с использованием пакетов программ Microsoft Office 2013, Statistica, Medcalc, StatTech v.1.2.0.

### **Заключение этической комиссии**

Методы диссертационного исследования, представленные в диссертации, одобрены на заседании этической комиссии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России, протокол №3/15 от 05.03.2014 года.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Активация РААС происходит до развития диабетической нефропатии, но при уже имеющемся микрососудистом повреждении внепочечной локализации при СД-1.
2. Активация ренин-ангиотензиновой системы у детей и подростков с СД-1 происходит до ускорения СКФ и появления микроальбуминурии, считающейся «золотым стандартом» ранней диагностики диабетической нефропатии.
3. Повышение активности ренина плазмы, как одного из компонентов РААС, может быть использовано в качестве раннего показателя начального диабетического повреждения почек.
4. Инсулинорезистентность, индуцированная хронической гипергликемией при отсутствии компенсации СД и высокими дозами инсулина, является пусковым механизмом каскада нарушений функционирования классической оси «ренин-ангиотензин-альдостерон».
5. Снижение активности ренина плазмы диагностически значимо для оценки прогрессирования диабетической нефропатии.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов исследования определялась строгостью использованных статистических методов обработки информации, современными методиками клиничко-лабораторной и инструментальной диагностики.

По теме исследования опубликовано 7 печатных работ, из них 6 статей представлены в отечественных журналах, рецензируемых ВАК и Scopus, 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-практических конференции.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу эндокринологического отделения и учебный процесс кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Минздрава России.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Участие автора осуществлялось на всех этапах диссертационного исследования: изучение имеющихся публикаций отечественных и зарубежных авторов по теме работы, планирование дизайна исследования, набор групп участников, проведение исследования, подготовка биоматериала для лабораторного этапа работы, обобщение и статистическая обработка полученных данных, написание статей и подготовка постерных докладов для российских и зарубежных журналов и конференций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, содержит 64 таблицы, иллюстрирована 45 рисунками. Состоит из 4 глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, собственных результатов, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 115 источников (из них 99 зарубежных и 16 отечественных).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

Данное исследование было выполнено на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Минздрава России в период с 2015 по 2020 годы. Основную группу составили 75 детей и подростков с ранее диагностированным сахарным диабетом 1 типа без ранее выявленной диабетической нефропатии в возрасте от 3 до 17 лет обоих полов в равной степени с различной степенью компенсации и длительностью СД.

На первом этапе был проведен анализ медицинской документации (оценены антропометрические данные (рост, вес, ИМТ), наличие сопутствующей патологии и ее терапия, длительность заболевания, получаемая терапия сахарного диабета, наличие микрососудистых осложнений, отягощенность наследственности по эндокринной патологии, мочевыделительной системе, сосудистым заболеваниям).

Все дети были рождены доношенными. Ни у одной из матерей не было внутриутробной инфекции; у 11 отмечалась никотиновая зависимость.

Отягощенную наследственность по сахарному диабету имели 33 пациента, 11 человек по аутоиммунным заболеваниям.

Принимая во внимание, что ранний перевод на искусственное вскармливание может спровоцировать более ранний дебют наследственно обусловленного СД, проведен анализ характера вскармливания пациентов на первом году жизни, - 27 находились на грудном, 48 на смешанном или искусственном. Прикормы у всех введены в срок.

Среди пациентов 38 имели ранее выявленные осложнения СД (12 человек два и более осложнений), из них 29 имели полинейропатию нижних конечностей, 7 ангиопатию сетчатки, 3 липоидный некробиоз нижних конечностей. Диабетическая нефропатия ранее не была диагностирована ни у одного ребенка. У 32 человек диагностирован стеатоз печени как осложнение недостаточной компенсации сахарного диабета, у 61 человека постинъекционные липодистрофии как следствие многократных инъекций инсулина, что дополнительно обуславливало вариабельность гликемии и способствовало лабильности течения заболевания. Ни у одного из пациентов диабетической энтеропатии не отмечалось.

На момент проведения исследования у 14 детей был диагностирован аутоиммунный тиреоидит (в состоянии эутиреоза), выявленный после дебюта сахарного диабета. Среди всех обследованных пациентов 3 имели бронхиальную астму медикаментозно компенсированную, 3 эпилепсию, 1 целиакию, 1 ювенильный ревматоидный артрит, 1 преждевременное половое развитие, впервые выявленное в дебюте СД. Избыток веса разной степени выраженности отмечался у 11 человек, низкорослость у 9 человек. Остальные пациенты основной группы имели средние антропометрические показатели, 16 человек имели умеренные нарушения осанки в виде сколиоза.

У большинства детей (62 человека) дебют сахарного диабета 1 типа был спровоцирован перенесенной ранее (за 1-2 месяца до развития гипергликемии) вирусной инфекции (ОРВИ, энтеро- и ротавирусной этиологии, ветряной оспы).

Все пациенты получали ежедневную инсулинотерапию, - 52 традиционную базис-болюсную многократными инъекциями инсулина, 23 инсулинотерапию методом непрерывной помповой подкожной инфузии.

В контрольную группу исследования было включено 35 детей без нарушений углеводного обмена тех же возрастных и половых параметров, что и в основной группе. Отягощенную наследственность по эндокринным заболеваниям имели 13 детей, - 5 по нарушениям углеводного обмена, 6 по различной патологии щитовидной железы, 2 по ожирению.

Все дети были рождены доношенными. 13 пациентов находились на грудном вскармливании. 22 пациента получали искусственное вскармливание, из них на первом году жизни 12 человек наблюдались по поводу атопического дерматита, 17 имели дисбиоз кишечника; у 4 отмечено введение прикормов до 4 месяцев жизни.



Дети контрольной группы обследовались в отделении по поводу: низкорослости 8 человек (неэндокринного генеза), высокорослости 5 человек (конституциональной), избытка веса и ожирения 1 степени 11 человек, нетоксического узлового зоба 8 человек, диффузного нетоксического зоба 3 человека. Все обследуемые не имели сопутствующей патологии, влияющей на функцию почек. В дополнение к перечисленному у 6 пациентов с низкорослостью имелась нетяжелая патология гастро-интестинальной системы (лямблиоз, синдром мальабсорбции, гастродуоденит), у 2 пациентов с избытком массы тела и патологии щитовидной железы отмечалась энцефалопатия смешанного генеза и у 2 нарушение ритма сердца.

На втором этапе всем детям было проведено клинико-биохимическое и гормональное исследование крови и мочи: уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), холестерина, триглицеридов, электролитов,  $\alpha 2$ -глобулина, ренина, альдостерона, АКТГ, микроальбуминурии, ACR, суточной протеинурии, СКФ, суточной экскреции электролитов; инструментальное исследование: ЭКГ, ультразвуковое исследование почек с проведением доплерографии. Забор крови проводился из локтевой вены в утренние часы натощак по стандартной методике в пробирки Vacutainer (Becton Dickinson, UK) и доставлялся в лабораторию в краткие сроки. Содержание гликированного гемоглобина, мочевины, креатинина, холестерина, электролитов крови, микроальбумина мочи и проба Реберга определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c4000, Abbott Laboratories. Определение  $\alpha 2$ -глобулина проводилось системой капиллярного электрофореза MiniCap. Калий и натрий мочи исследованы ионоселективным анализатором электролитов EASYLYTE, суточная протеинурия – колориметрическим методом с пирогалловым красным на приборе Apel AP-101. Гормональное исследование (ренин, АКТГ, альдостерон) проводилось ручной методикой и иммуноферментным анализом на приборе Tecan Sunrise.

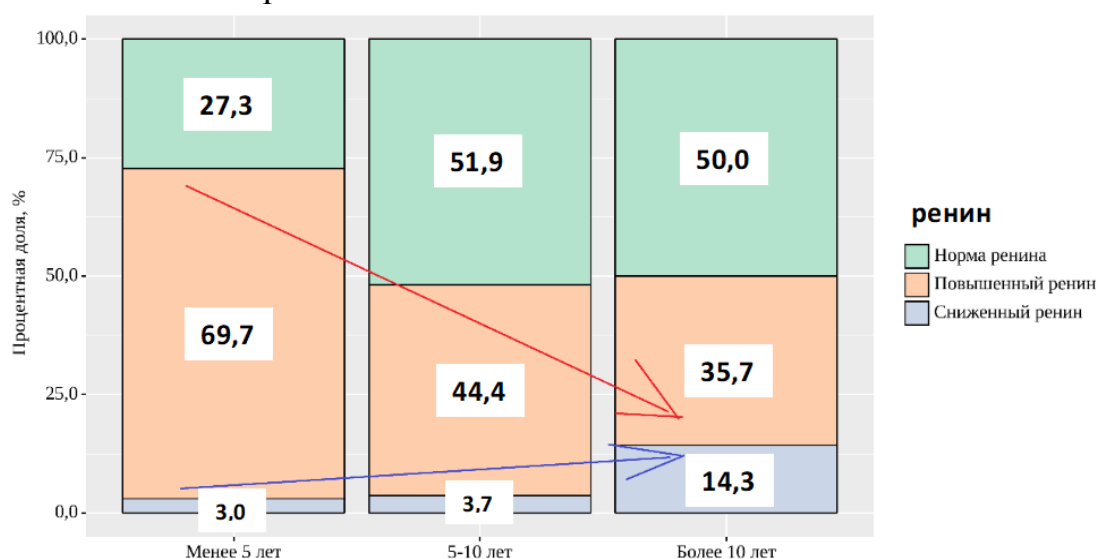
Статистический анализ проводился с использованием пакетов программ Microsoft Office 2013, Statistica, Medcalc, StatTech v.1.2.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии. В случае отсутствия нормального (параметрического) распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения - с помощью критерия Данна с

поправкой Холма. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. Также использовался анализ отношения шансов с описанием доверительного интервала. Различия считали значимыми при вероятности ошибки менее 5% ( $p < 0,05$ ).

### Результаты исследования

В ходе нашего исследования у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа была подтверждена активация классической, а затем локальной РААС системы с прогрессированием заболевания.

Повышение уровня ренина отмечено уже через несколько лет от начала заболевания (до 5 лет) в ответ на лабильную гликемию, в дальнейшем происходит постепенное его снижение вплоть до гипоренинемии уже через 5-10 лет от дебюта СД (снижение клинических случаев с гиперренинемией с 69,7% до 35,7% при увеличении клинических случаев с гипоренинемией с 3,0% до 14,3%). Данные изменения характеризуют активацию «локальной» внутрипочечной РААС (описанной до этого только у взрослого населения). Нарастание уровней альдостерона и АКТГ происходит чуть позже (в интервале 5-10 лет заболевания), но с последующим их резким снижением при длительности заболевания более 10 лет (нарастание альдостерона с 6,1% до 17,9%, с последующим снижением до 7,1%; нарастание АКТГ с 16,1% до 30,8%, с последующим снижением до 7,1%), что показано на рис.1



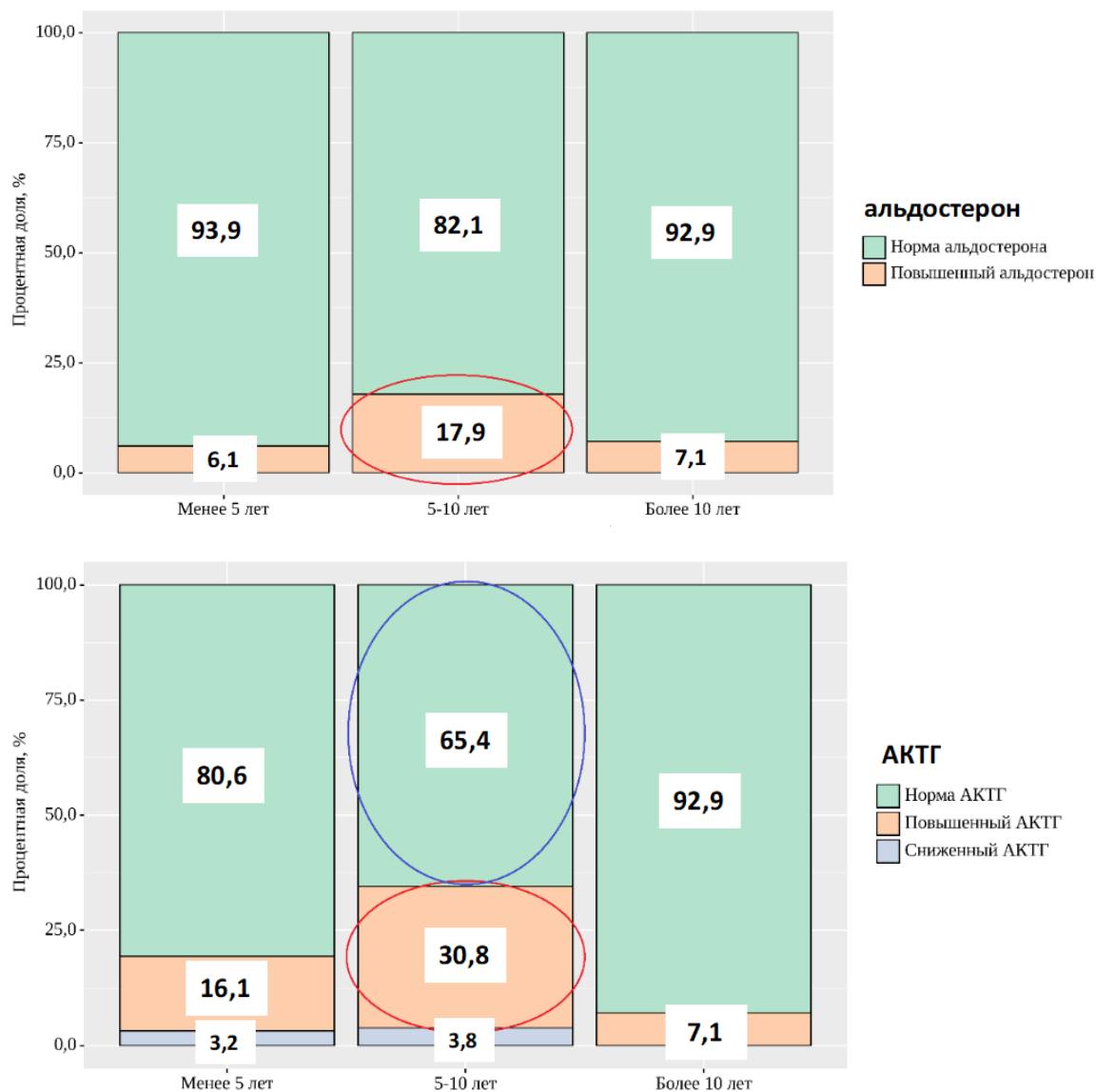


Рисунок 1 – Графики процентных долей зависимости показателей РААС от длительности заболевания

В нашем исследовании на фоне неудовлетворительной компенсации СД и частой длительной гипергликемии возможен более ранний запуск механизмов оксидативного стресса с повреждением эндотелия сосудов и почечным повреждением с последующим повышением уровней АКТГ (с 12,5% до 27,3%) и альдостерона (с 8,7% до 14,3%). Зависимость продемонстрирована на рис.2

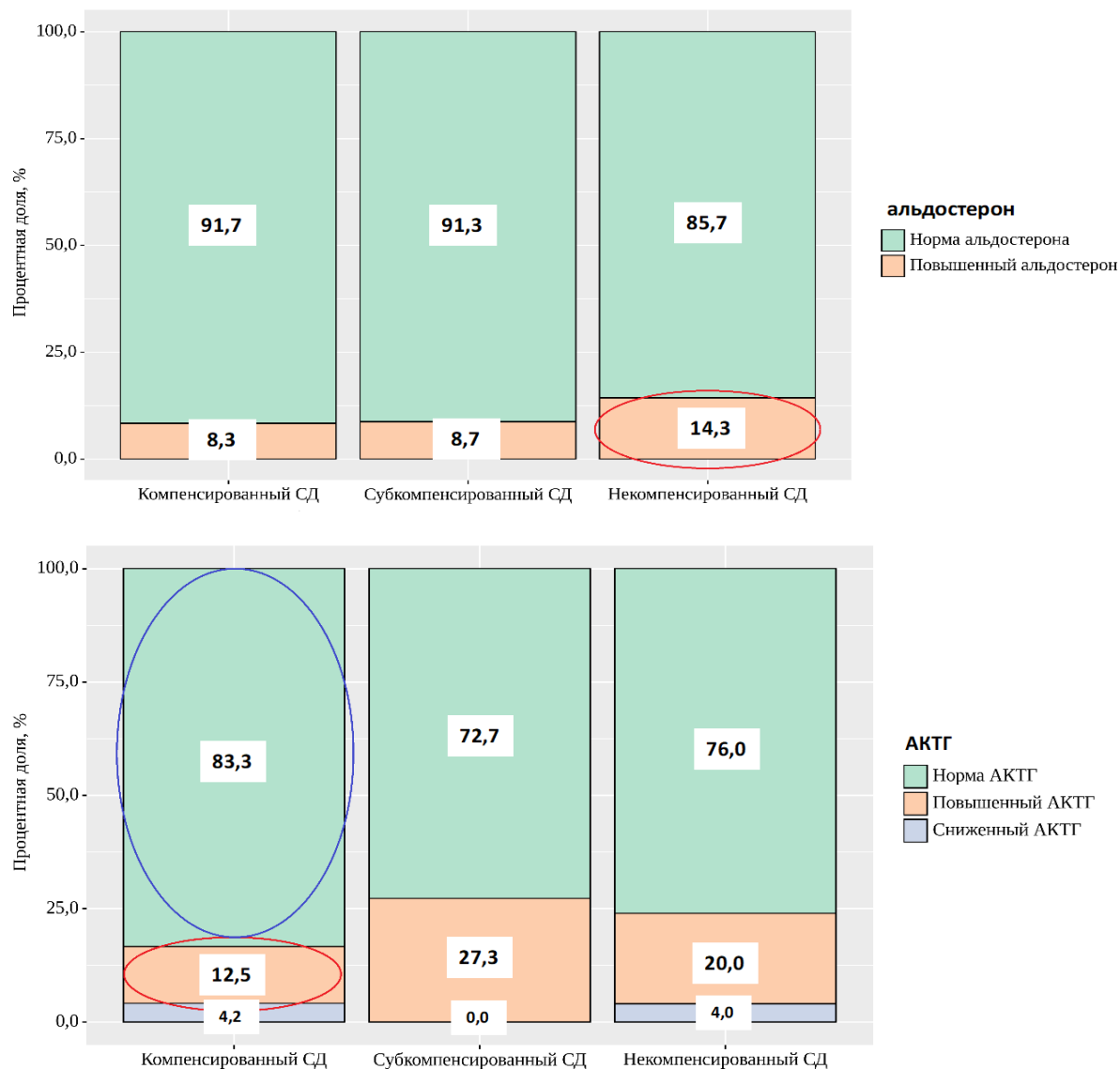


Рисунок 2 – Графики процентных долей зависимости уровней альдостерона и АКТГ от компенсации СД

В ходе исследования подтверждено влияние инсулинорезистентности на прогрессирование повреждения почечной ткани (гломерулярной гипертензии, отслойке подоцитов) – при дозе инсулина более 1 ед/кг веса пациента (в качестве поддерживающей терапии) наблюдается развитие гипорениемии (увеличение ее доли с 3,5% до 11,8%). При этом уровень АКТГ повышается (с 16,7% до 29,4%). Данная зависимость отражена на рис.3

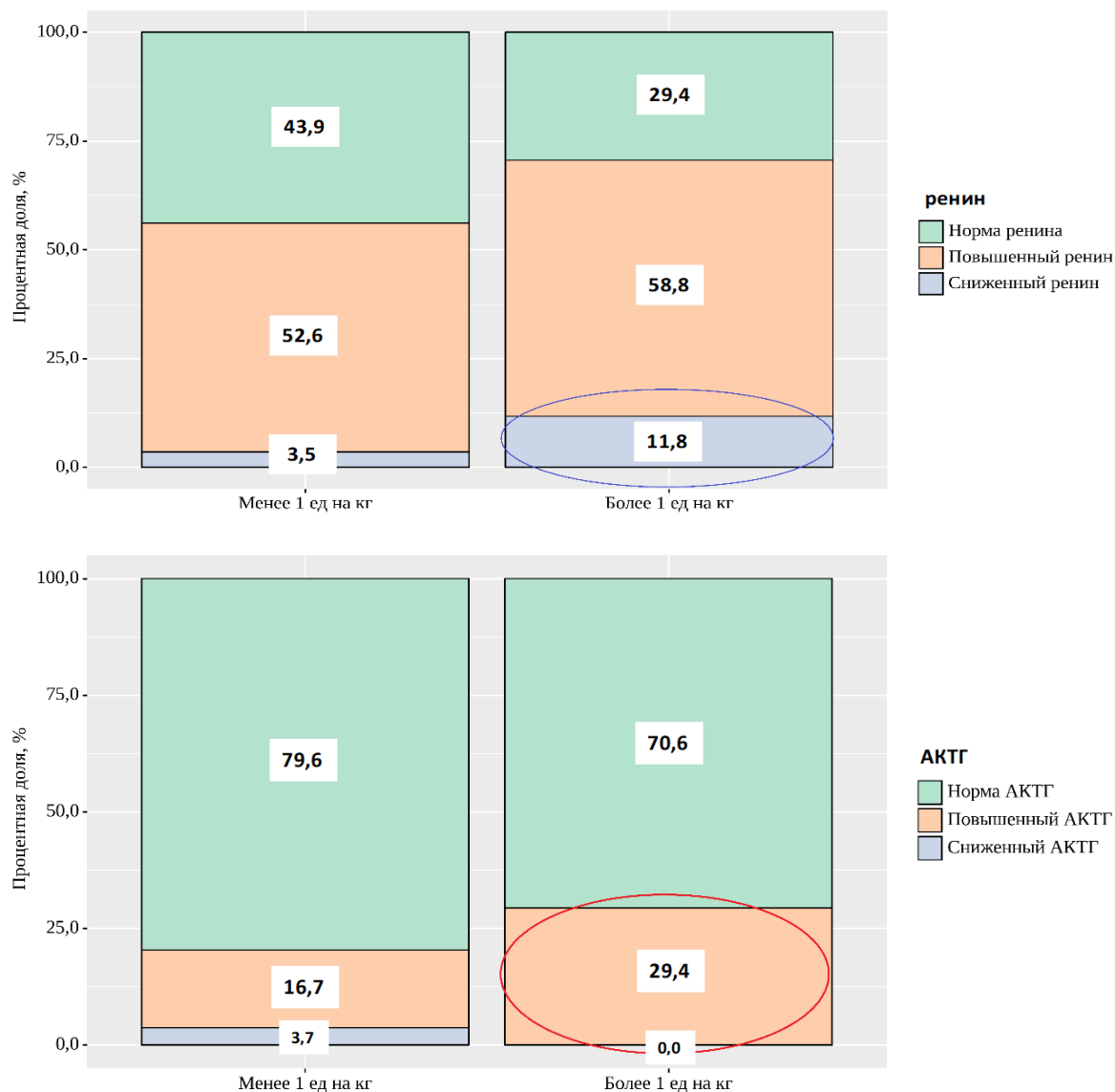


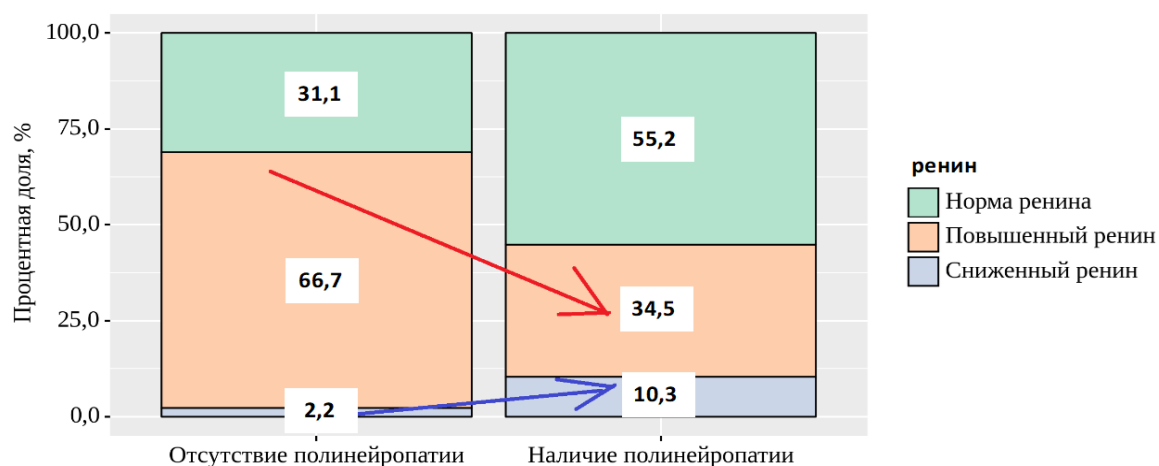
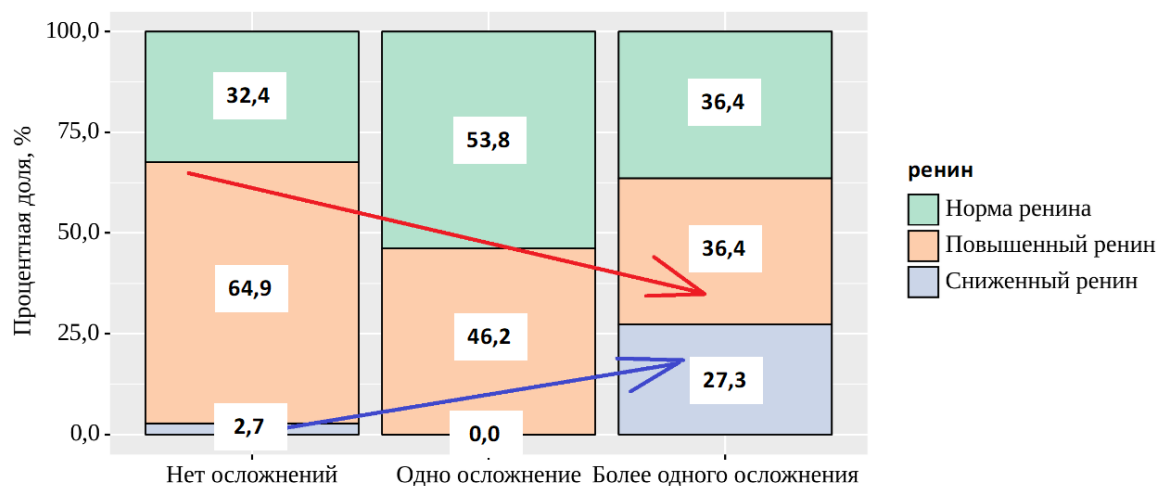
Рисунок 3 – Графики процентных долей зависимости уровней активного ренина плазмы и АКТГ от дозы инсулина

Гиперлипидемия и ее липотоксичность принимает непосредственное участие в активации РААС. Так при повышении уровня триглицеридов крови в проведенном нами исследовании наблюдается увеличение АКТГ.

Наши исследования показали повышенный уровень альфа-2-глобулина при СД связан с течением хронического воспалительного процесса, обусловленного гипергликемией, оксидативным стрессом и прочими составляющими. Таким образом, чем выраженнее хроническая воспалительная реакция и степень повреждения эндотелия, тем выше уровень альфа-2-глобулина и ренина/альдостерона (теснота связи по шкале Чеддока с ренином слабая 0,136; с альдостероном умеренная 0,003).

С развитием микрососудистых осложнений внепочечных локализаций происходит повреждение эндотелия сосудов повсеместно. Уровень альдостерона повышается при наличии хотя бы одного осложнения (с 8,1% до 15,4%). Наблюдаемая зависимость уровня ренина от количества микрососудистых

осложнений ( $p = 0,004$ ) характеризуется снижением показателя вплоть до гипорениемии (снижение клинических случаев с гиперрениемией с 64,9% до 36,4%, увеличение клинических случаев с гипорениемией с 2,7% до 27,3%). При более детальном анализе осложнений при наличии у пациента полинейропатии нижних конечностей отмечается снижение гиперрениемии с 66,7% до 34,5% и одновременное увеличение гипорениемии с 2,2% до 10,3%, что соответствует  $p = 0,018$ . Аналогичная тенденция наблюдается и при наличии ангиопатии сетчатки, - снижение гиперрениемии с 58,2% до 14,3% и увеличение гипорениемии с 4,5% до 14,3%. Уровень АКТГ при отсутствии ангиопатии сетчатки преимущественно повышен (21,5% к 0% при ее наличии), а при ее развитии снижен (16,7% к 1,5% без нее). Таким образом, иные выявленные микрососудистые осложнения при отсутствии диабетической нефропатии указывают на уже имеющуюся активацию локальной РААС.



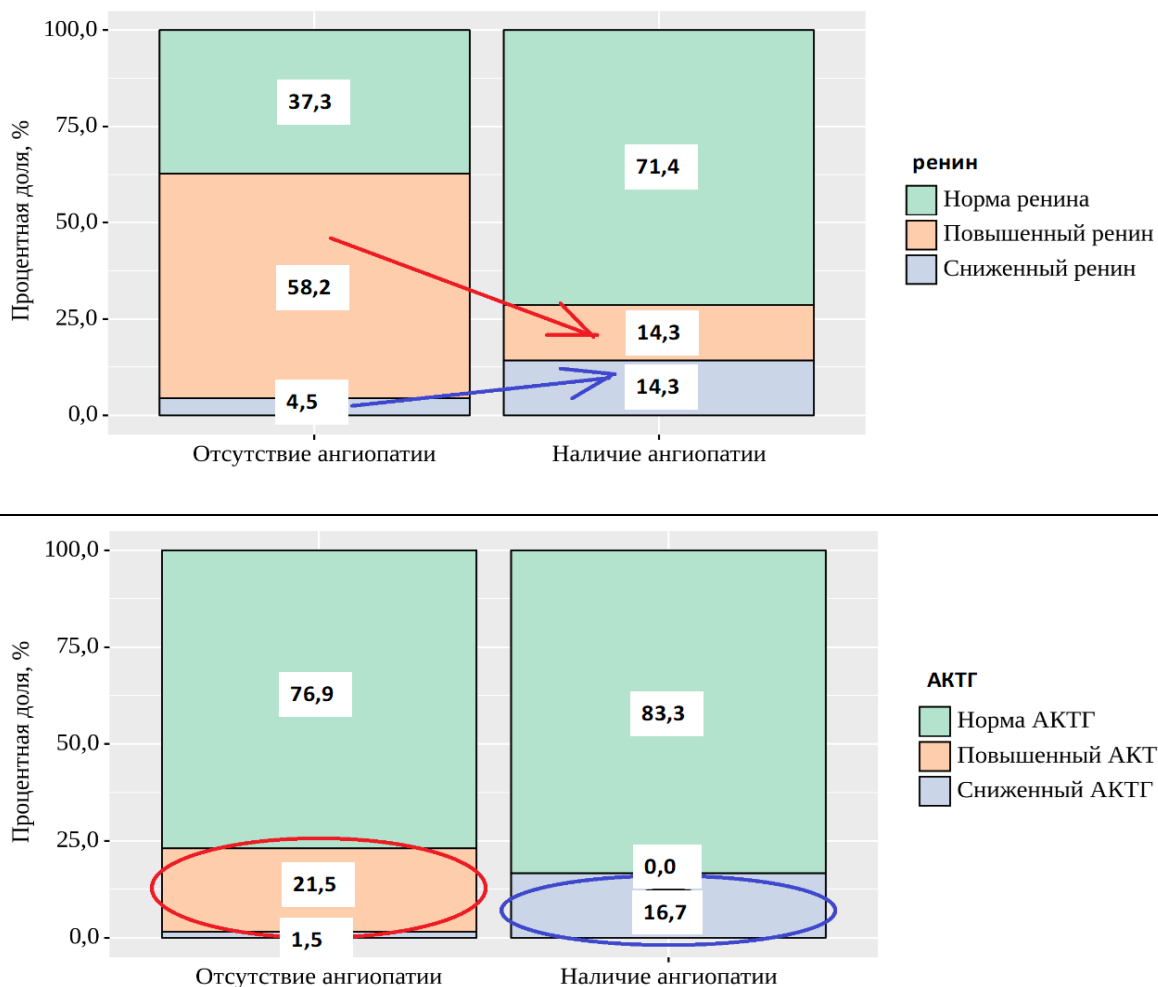


Рисунок 4 – Графики процентных долей зависимости компонентов РААС от наличия микрососудистых осложнений

В ходе нашего исследования отмечено, что при появлении микроальбуминурии и протеинурии у детей количество случаев гипорениемии нарастает (при МАУ с 2,9% до 11,1%, при суточной протеинурии с 3,5% до 12,5%). Однако, повышенный уровень АКТГ сохраняется при начальной протеинурии ( $p = 0,027$ ) и при гиперфилтрации почек ( $p = 0,037$ ). Интересно то, что его повышение происходит еще на этапе нормальной экскреции калия и натрия почкой ( $K^+$  21,2%,  $Na^+$  26,5%).

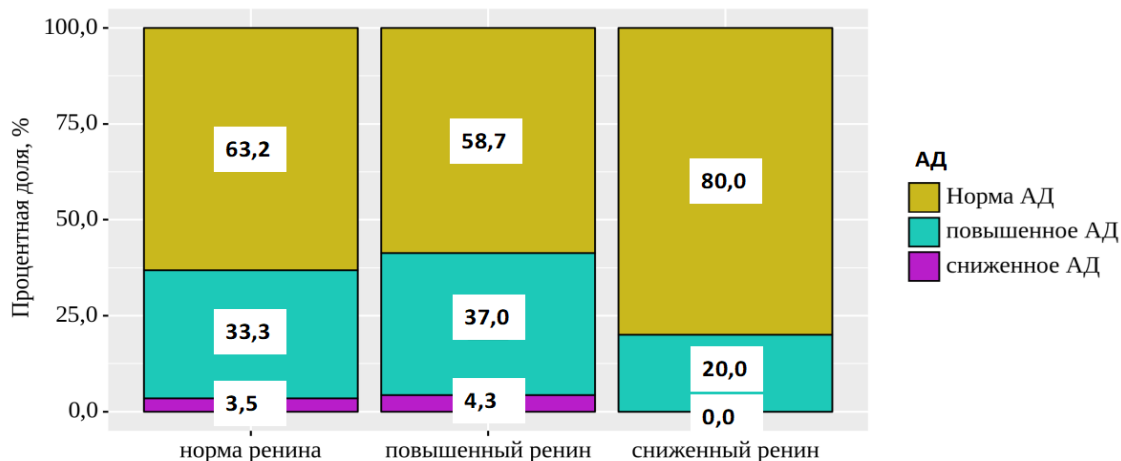
Что касается непосредственно функции почек, при неудовлетворительной компенсации СД первично происходит постепенное нарастание СКФ (17,4%-39,1%-42,9%) с увеличением объема почек, что характеризует первичную гиперфилтрацию в начале ДН. С ходом времени отмечено умеренное уменьшение процента гиперфилтрации, что косвенно подтверждает постепенное прогрессирование ХБП (до 21,4%), однако при этом сниженной СКФ зафиксировано не было ни у одного из пациентов, что, вероятно, связано с более поздним развитием выраженной нефропатии во взрослом возрасте. С течением заболевания происходит и прогрессирование микроальбуминурии ( $p < 0,001$ ).

Вместе с тем, данные по МАУ подтверждают, что при нарастании иных микрососудистых осложнений у пациента усугубляется и функция почек. Причем у девочек чаще наблюдалась более выраженная микроальбуминурия; у мальчиков же отмечалось ускорение СКФ ( $p < 0,001$ , 52,6% к 13,9%). Вне зависимости от пола при вступлении в пубертат у всех пациентов отмечалось резкое увеличение СКФ ( $p < 0,009$ , резкий подъем от 5,3% до 47,1%) и микроальбуминурии (с 0% до 17,1-20%), что, вероятно, связано с ухудшением гликемического контроля подростками, активацией контринсулярных гормонов, началом самостоятельного ведения диабета.

Ранее нами была описана активация локальной РААС в условиях инсулинорезистентности. Исследуя функцию почек на фоне повышенных доз инсулинотерапии, удалось также установить повышение протеинурии (с 14% до 47,1%;  $p=0,004$ ).

Таким образом, по результатам нашего исследования активация РААС у детей (как и в ранее описанных исследованиях у взрослых) происходит задолго до появления микроальбуминурии. АКТГ повышается с началом эндотелиальной дисфункции и в динамике остается повышенным уже при наличии протеинурии, МАУ, повышении СКФ. В начале повреждения эндотелия характерна активация классической РААС с повышением уровней ренина и альдостерона крови, однако, при прогрессировании заболевания и неудовлетворительном гликемическом контроле происходит быстрое переключение на «локальную» почечную РААС со снижением уровней ренина и альдостерона в крови. Почечное повреждение, помимо гипергликемии, усиливается гиперлипидемией и развитием инсулинорезистентности. Наличие хронического неспецифического воспаления подтверждается и повышением уровня альфа-2-глобулина, который прямо коррелирует с уровнями ренина, альдостерона, микроальбуминурии и СКФ.

В ходе нашего исследования отмечена прямая зависимость между повышением СКФ и артериального давления ( $p < 0,001$ ). Артериальная гипертензия выявлена при повышенном уровне ренина (37%), альдостерона (30%), АКТГ (52,6%). Количество случаев АГ снижается при развитии «гипоренинемического гипоальдостеронизма» (с 37% до 20% по ренину, с 30% и 52,6% до 0% по альдостерону и АКТГ соответственно).





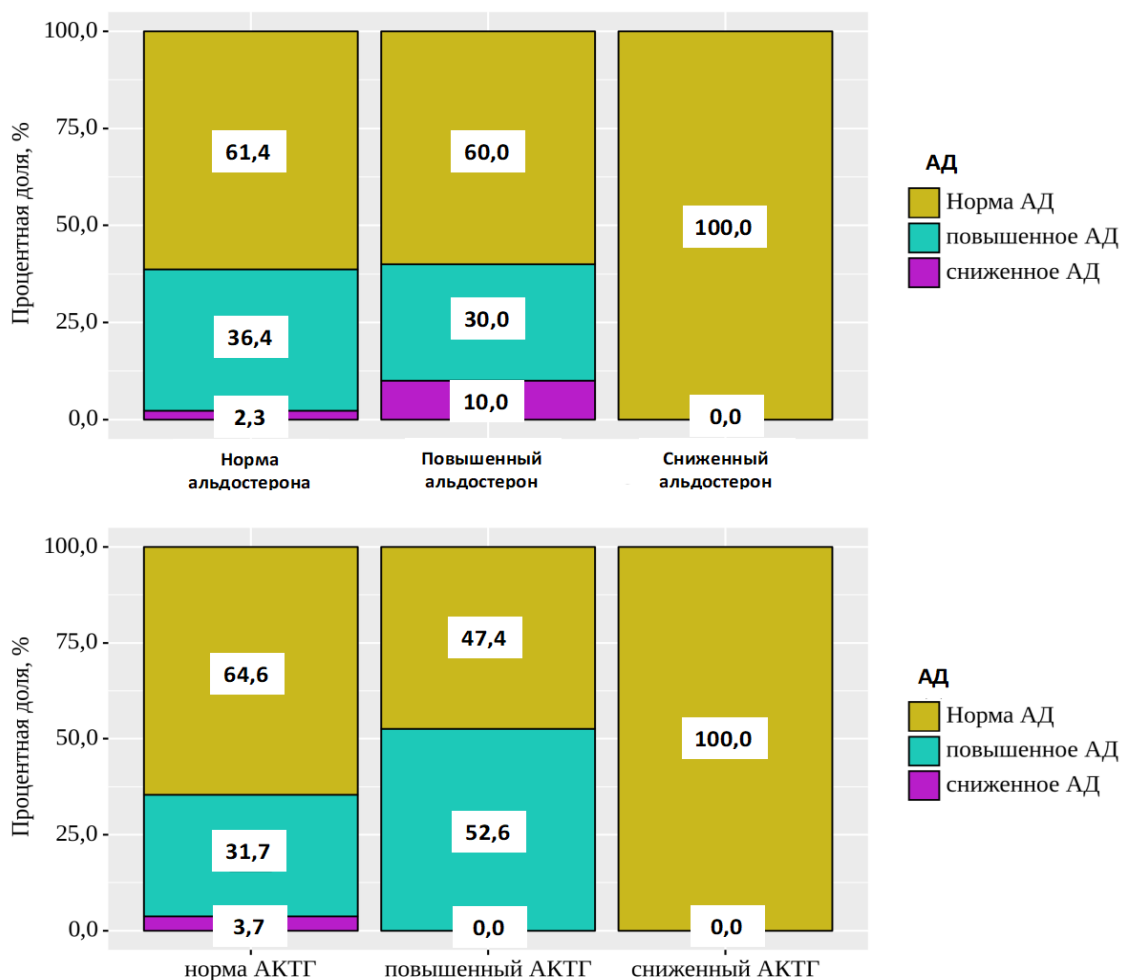


Рисунок 5 – Графики процентных долей зависимости компонентов АД от изменения компонентов РААС

При сравнении с контрольной группой также зарегистрирован больший процент гиперренинемии (57,1% к 20,6%) и гипоренинемии (11,8% к 3,6%), что характеризует активацию РААС при развитии сахарного диабета с формированием на 1 этапе заболевания повышенного уровня ренина, а с течением заболевания и прогрессированием эндотелиальной дисфункции его системного подавления.

Таким образом, исследование компонентов РААС является диагностически значимым для выявления ранних повреждений почек при СД у детей и подростков, а также для оценки прогрессирования уже стартовавшей диабетической нефропатии.

## ВЫВОДЫ

1. По результатам исследования доказана вовлеченность РААС в развитие диабетической нефроангиопатии с последующим выходом в диабетическую нефропатию у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

Достоверно установлено повышение уровня ренина (69,7%) в первые 5 лет заболевания, альдостерона (17,9% к 6,1%) и АКТГ (30,8% к 16,1%) в период 5-10 лет от дебюта СД; При длительности заболевания более 10 лет наступает снижение активности классической оси (ренина с 69,7% до 35,7%; альдостерона с 17,9% до 7,1%; АКТГ с 30,8% до 7,1%) с постепенным выходом в «гипоренинемический гипоальдостеронизм».

При неудовлетворительной компенсации СД и частой длительной гипергликемией наблюдается более высокий уровень АКТГ (27,3% к 12,5%) и альдостерона (14,3% к 8,3%) по сравнению со стойкой нормогликемией.

2. У детей и подростков с СД-1 выявлена положительная корреляция уровней альфа-2-глобулина с ренином и альдостероном (теснота связи по шкале Чеддока с ренином 0,136, с альдостероном 0,003), что связано с повышением альфа-2-глобулина на фоне хронического неспецифического воспалительного процесса при формировании диабетической нефропатии. При повышении уровня триглицеридов крови наблюдается увеличение АКТГ ( $p=0,077$ ), что связано с липотоксическим эффектом триглицеридов.

3. Формирующаяся инсулинорезистентность на фоне высоких доз инсулинотерапии (более 1 ед/кг) в качестве поддерживающей терапии влияет на прогрессирование повреждения почечной ткани (увеличение случаев гипоренинемии с 3,5% до 11,8%).

4. Достоверно установлена зависимость между повышением СКФ и развитием артериальной гипертензии ( $p<0,001$ ). СКФ начинает снижаться при длительности заболевания более 10 лет (с 37% до 21,4%).

Артериальная гипертензия выявлена при повышенном уровне ренина (37%), альдостерона (30%), АКТГ (52,6%). Количество случаев АГ снижается при развитии «гипоренинемического гипоальдостеронизма» (с 37% до 20% по ренину, с 30% и 52,6% до 0% соответственно).

5. Статистически значимых различий в экскреции электролитов у детей и подростков с СД-1 с длительностью заболевания не получено.

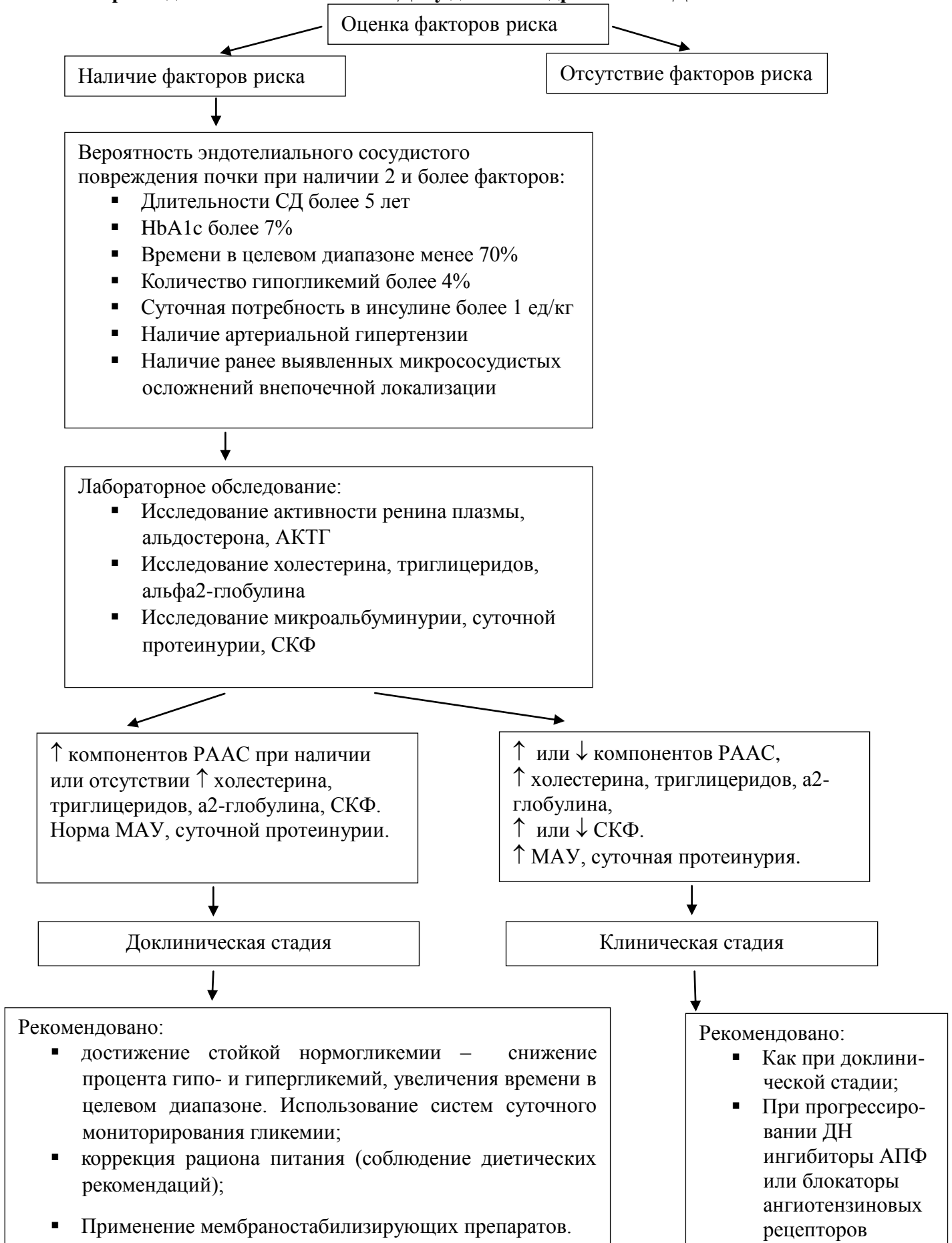
6. При проведении сравнительного анализа основной группы пациентов с контрольной отмечен больший процент гипер- и гипоренинемий при сахарном диабете 1 типа, что подтверждает вовлеченность РААС в формирование ДН.

7. Повышение активности ренина плазмы крови, как одного из исследуемых компонентов РААС, сопряжено с начальными изменениями в почках у детей с СД-1. При прогрессировании эндотелиальной дисфункции почек отмечается снижение активности ренина плазмы. Таким образом, данный показатель крови может быть использован как для диагностики раннего повреждения эндотелия сосудов почек, так и при оценке прогрессирования процесса.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для выявления ранних диабетических повреждений почек у детей и подростков с СД-1, сопряженных с метаболическими нарушениями, целесообразно в план обследования пациента включать исследование ренина, альдостерона, АКТГ как компонентов ренин-ангиотензиновой системы.
2. Наряду с исследованием компонентов РААС и микроальбуминурии для оценки наличия и выраженности хронического неспецифического воспаления целесообразно исследование альфа-2-глобулина детям и подросткам с СД-1.
3. Для купирования выявленного ранее диабетического повреждения почек, а также для профилактики его прогрессирования необходимо поддержание суточной гликемии в пределах возрастного целевого диапазона у детей и подростков с СД-1.
4. Для достижения целевого диапазона гликемии и снижения риска микрососудистого повреждения целесообразно использование суточного сенсорного мониторингирования гликемии на фоне инсулинотерапии и соблюдения диетических рекомендаций.
5. С целью сохранности функции почек и их восстановления на доклинической стадии ДН рекомендовано своевременное назначение мембраностабилизирующих препаратов на фоне достижения нормогликемии.

### Алгоритм диагностики и лечения ДН у детей и подростков с СД-1



## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тыртова Л.В. Анализ компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как ранних маркеров диабетической нефропатии у подростков с сахарным диабетом 1 типа Ленинградской области/ Л.В. Тыртова, **К.В. Скобелева**, А.С. Оленев // «**Проблемы эндокринологии**» - Т65, №1/2019 — С. 51-52. (Scopus)
2. Тыртова Л.В. Эпидемиология сахарного диабета 1 типа у детей и подростков Ленинградской области за период 2009-2018 гг/ Л.В. Тыртова, А.С. Оленев, **К.В. Скобелева** // «**Проблемы эндокринологии**» - Т65, №1/2019 — С. 48-50. (Scopus)
3. **Скобелева К.В.** Современный взгляд на проблему диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа: роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (обзор литературы) (часть 1)/ К. В. Скобелева, Л. В. Тыртова, И. Л. Никитина, А. С. Оленев // **Лечащий врач** - № 3/2019 - С. 32-38. (БАК)
4. **Скобелева К.В.** Современный взгляд на проблему диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа: роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (обзор литературы) (часть 2)/ К. В. Скобелева, Л. В. Тыртова, И. Л. Никитина, А. С. Оленев // **Лечащий врач** - № 4/2019 - С. 57-62. (БАК)
5. Тыртова Л.В. Исследование состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у подростков с сахарным диабетом 1 типа Ленинградской области/ Л.В. Тыртова, **К.В. Скобелева**, А.С. Оленев // Медицина: теория и практика — Санкт-Петербург - 2019, Т4, №S — С. 556-557.
6. **Skobeleva K.V.** Changes of renin in adolescents with type 1 diabetes/ K.V. Skobeleva, L.V. Tyrtova, A.S.Olenev , D.A. Tyrtova // **Pediatric Nephrology** — Гейдельберг - Т34, №10/2019 — С. 1976. (Scopus)
7. **Скобелева К.В.** Участие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа (обзор литературы)/ К.В. Скобелева , Л.В. Тыртова // **Нефрология** — 2021;25(2) — С. 43-51. (БАК)

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АКТГ – адренокортикотропный гормон  
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент  
АРП – активный ренин плазмы  
АТ – ангиотензин  
АУ – альбуминурия  
АФК – активные формы кислорода  
БРА – блокаторы ангиотензиновых рецепторов  
ВАК – высшая аттестационная комиссия  
ГБМ – гломерулярная базальная мембрана  
ДН – диабетическая нефропатия  
ИМТ – индекс массы тела  
ИР – инсулинорезистентность  
ИФКА – интерстициальный фиброз и клубочковая атрофия  
МАРК - митоген-активированные протеинкиназы  
МАУ – микроальбуминурия  
МезМ - мезангиум  
НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат  
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
СД – сахарный диабет  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТПН – терминальная почечная недостаточность  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХНВ – хроническое низкодифференцированное воспаление  
ХПН – хроническая почечная недостаточность  
ЧЛК – чашечно-лоханочный комплекс  
ЭКГ - электрокардиограмма  
АСР – альбумин-креатининовое соотношение  
HbA1c – гликированный гемоглобин  
Cl – хлор  
K – калий  
Na – натрий  
TGF- $\beta$ 1 – трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1