

ВІДГУК

Офіційного опонента Коржа Олексія Миколайовича, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України на дисертаційну роботу Козирєвої Тетяни Євгенівни на тему: «Діагностичне значення інфекції *Helicobacter Pylori* у прогнозуванні серцево-судинного ризику у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. - внутрішні хвороби

Актуальність проблеми

Дисертаційна робота Козирєвої Тетяни Євгенівни присвячена актуальній проблемі внутрішньої медицини – оптимізації прогнозування серцево-судинного ризику на підставі визначення впливу інфекції *H. Pylori* та кардіометаболічних порушень на перебіг ішемічної хвороби серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Хронічна інфекція *Helicobacter pylori* (HP) є багатофакторним процесом, який викликає імунну відповідь, що в кінцевому разі сприяє індукції дисліпідемії, розвитку ендотеліальної дисфункції, що призводить до ураження коронарних артерій, тим самим збільшуючи шанси розвитку серцево-судинних захворювань. Це відкриває нові можливості для пошуку факторів ризику розвитку ССЗ, поширеність яких в Україні за останні 30 років зросла у 3,5 рази, а рівень смертності від них збільшився на 46%.

Ряд епідеміологічних, патоморфологічних і клінічних досліджень показали зв'язок між атеросклерозом, ІХС та HP. HP-інфекція зустрічається так само часто, як атеросклероз, і може бути фактором ризику ІХС.

За останні 20 років проведено велику кількість досліджень можливого причинного зв'язку HP та ІХС, які так і не дали остаточної відповіді. Кардіоваскулярний ризик (КВР) може бути реалізований і за допомогою зміни концентрації адипонектину, ключового секреторного гормону адипоцита з протизапальними і протиатеросклеротичними властивостями в умовах інсулінорезистентності (IP), опосередковано через його рецептори. Вивчення поодинокого нуклеотидного поліморфізму гена рецептора адипонектину ADIPOR2, розташованого на хромосомі 12p13.33, найбільш часто пов'язують з IP, хоча й не в усіх дослідженнях. При цьому

роль генетичних варіантів ADIPOR2 і кардіоваскулярного ризику у пацієнтів ІХС і ЦД-2 залишається предметом дискусій.

Заслугує уваги факт виділення бактерії НР з атеросклеротичних пошкоджень. ДНК НР було виявлено в коронарних бляшках, отриманих у 46 пацієнтів, які перенесли шунтування, що передбачає пряме залучення бактерій в прогресії бляшки. Фактори вірулентності НР індують скупчення імунологічно активних клітин, які вивільняють цитокіни, фактор некрозу пухлини (ФНП) альфа, інтерферони, які можуть діяти віддалено від природного місця існування НР.

Стосовно впливу ішемічної хвороби серця на перебіг ЦД 2 типу у поєднанні з інфекцією Н. pylori, слід нагадати відомі фактори її ризику, такі як гіпертонія, дисліпідемія, ожиріння і куріння, які сприяють розвитку атеросклерозу. Хронічне запалення також є фактором ризику розвитку атеросклерозу. Було вивчено маркери хронічних інфекцій, включаючи Н. pylori, однак їх роль у розвитку ІХС залишається суперечливою.

Суперечливість наявних досліджень вивчення взаємозв'язку інфекції НР з ІХС та ЦД-2 диктує необхідність пошуку чинників, які за участі інфекції НР сприяли б або запобігали розвитку кардіоваскулярних подій у пацієнтів ІХС у поєднанні з ЦД-2, з метою максимальної оптимізації терапії та профілактики даної категорії пацієнтів.

Все вищезазначене обумовлює актуальність дисертаційної роботи Козиревої Т.Є.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідницької роботи відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» на тему «Встановити генетичний поліморфізм ADIPOR2-гена і особливості клінічного перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з кардіоваскулярним ризиком» (№ держреєстрації 113U001139). Автор дисертаційної роботи була співвиконавцем досліджень.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність

Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які сформулювала Козирева Т.Є., вірогідно обґрунтовані результатами досліджень із застосуванням сучасних і високоінформативних методів обстеження хворих.

Достатній обсяг клінічного матеріалу, а саме: на першому, популяційному етапі проведено анкетування 458 респондентів для виявлення серцево-судинних факторів ризику; на другому клінічному етапі – проведено ретельне дослідження 124 хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу залежно від наявності або відсутності Н. рурогі та 20 осіб контрольної групи. Обсяг проведених досліджень цілком достатній для проведення належного аналізу отриманих результатів та його узагальнення.

Використання сучасних методів статистичної обробки даних забезпечили отримання вірогідних результатів. Методи дослідження, який використав дисертант, адекватні поставленій меті та завданням. Результати, які отримав дисертант, проаналізовані з урахуванням останніх даних вітчизняної та зарубіжної літератури. Дисертаційна робота побудована методично правильно, висновки і рекомендації логічно випливають з отриманих результатів дослідження.

Таким чином, методична постановка мети і задач дослідження, використання сучасних високоінформативних методів обстеження пацієнтів, достеменних методів аналізу отриманих даних дозволили сформулювати нові положення, висновки і практичні рекомендації. Робота, що рецензується, є логічною за структурою і змістом, матеріал викладено чітко і послідовно.

Результати роботи мають важливе клінічне значення і можуть бути використані як в науковій, так і в практичній медичній практиці.

Матеріали дисертації широко представлені на наукових з'їздах та конференціях щодо впровадження у практику закладів охорони здоров'я, науково-дослідних установ. Це підтверджує високий рівень обґрунтованості положень та висновків дисертаційної роботи.

Наукова новизна

В дисертаційній роботі отримано нові дані щодо несприятливих кардіометаболічних предикторів розвитку серцево-судинних подій у серопозитивних на НР пацієнтів ІХС у поєднанні з ЦД-2, які передбачають істотно вищі темпи

прогресування атеросклерозу сонних артерій, ніж у серонегативних на НР пацієнтів для ранньої діагностики та попередження серцево-судинних ускладнень.

Доповнено фактичні дані на користь наукової гіпотези про зв'язок несприятливого кардіоваскулярного прогнозу пацієнтів з ІХС у поєднанні з ЦД-2 за наявності НР. Встановлено за результатами аналізу поширеності факторів серцево-судинного ризику у осіб, які інфіковані НР порівняно з хворими без НР: високу частоту зустрічальності артеріальної гіпертензії (76,2% проти 52,5%), ожиріння (73,8% проти 60%), тютюнопаління (59,5% проти 45%), малорухливого способу життя (65,6% проти 56,7%), перенесених нефатальних кардіоваскулярних подій (69% проти 20%), у три рази більше в групі серопозитивних на НР, ніж без інфекції НР.

Обґрунтована доцільність стратифікації пацієнтів ІХС серопозитивних на НР у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу для визначення прогнозу перебігу захворювання на підставі нових даних про прогностичну значимість віку, наявності інфекції НР, рівня глікозильованого гемоглобіну, адипонектину та поліморфного маркера rs 1044471 ADIPOR2.

Наукова новизна роботи підтверджена державним патентом на корисну модель.

Практичне значення результатів дослідження

Практична цінність дисертаційної роботи полягає в тому, що здобувачем обґрунтована необхідність визначення *Helicobacter pylori* серед хворих на ІХС у поєднанні з ЦД-2.

Розроблений алгоритм стратифікації пацієнтів з ІХС у поєднанні з ЦД-2, що включає обов'язкове визначення наявності НР, а також оцінку рівня адипонектину, співвідношення АроВ/Аро А1, наявності атеросклеротичної бляшки та інфаркту міокарда в анамнезі у осіб старше 45 років дозволяє поліпшити точність діагностики та прогнозування перебігу захворювання, визначити ризик формування серцево-судинних подій, здійснювати своєчасний моніторинг за факторами кардіоваскулярного ризику, що сприяє профілактиці розвитку ускладнень.

Оцінка наявності серопозитивності на НР в умовах високого та дуже високого КВР з урахуванням генетичної схильності (поліморфізм гена рецептора адипонектину

ADIPOR2) дає можливість лікарям закладів практичної охорони здоров'я отримати ранні прогностичні критерії формування кардіоваскулярних ускладнень у хворих з ІХС у поєднанні з ЦД-2.

Основні результати проведеного дослідження впроваджені в практичну роботу відділень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»; Комунального закладу охорони здоров'я «Харківська міська поліклініка № 26» (м. Харків), Обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського (м. Полтава), центральної районної лікарні (м. Дергачі), центральної клінічної лікарні (м. Мерефа), центральної клінічної лікарні (м. Ізюм), що підтверджено 13 актами впровадження.

Практичні рекомендації і висновки роботи за результатами дослідження можуть бути використані в практичній роботі лікарів загальної-практики-сімейної медицини, лікарів терапевтичних, гастроентерологічних, кардіологічних, ендокринологічних підрозділів.

Побудова та зміст дисертації

Дисертаційну роботу побудовано за традиційною схемою, викладено на 162 сторінках, що складається зі вступу, огляду літератури, загальної характеристики обстежених хворих, методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Список використаних джерел включає 175 наукових робіт, з них латиницею - 152. Робота оформлена відповідно до сучасних вимог; вона викладена літературною мовою з мінімальною кількістю помилок, складається з одного тому.

У «Вступі» чітко обґрунтована актуальність теми дисертації, сформульована мета, задачі дослідження, наукова новизна, практичне значення результатів, особистий внесок дисертанта. В «Огляді літератури» наведені дані щодо патогенетичної ролі інфекції *Helicobacter pylori* в розвитку ІХС та ЦД-2 з висвітленням сучасних уявлень про патогенез ІХС та ЦД-2. Розглянуто та проаналізовано особливості взаємного обтяження ІХС та ЦД-2. Особливу увагу автор приділила висвітленню можливостей оцінки серцево-судинного ризику у хворих на ІХС поєднану з цукровим діабетом. Обсяг огляду літератури достатній, використані літературні джерела переважно останніх п'яти років.

«Розділ 2» складається з популяційного етапу дослідження та клінічній характеристиці обстежених хворих, детального опису використаних інструментальних та лабораторних методів дослідження. Матеріали даного розділу вказують, що обстежено достатню кількість хворих, групи пацієнтів грамотно сформовані для отримання вірогідних результатів, статистична обробка проведена на найсучаснішому рівні з використанням як параметричних, так і непараметричних методів.

В третьому розділі наводяться комплексні дані про досконале вивчення метаболічних особливостей хворих ІХС у поєднанні з ЦД-2 залежно від наявності або відсутності *Helicobacter pylori*. Проведено порівняльну характеристику показників ліпідного, вуглеводного обмінів, стану інсулінорезистентності, рівня адипонектину в основній групі та групі порівняння. Продемонстровано участь СРП в якості маркера імунного запалення в розвитку інсулінорезистентності у серопозитивних на НР хворих на ІХС у поєднанні з ЦД-2.

«Розділ 4» присвячений дослідженню та аналізу асоціації поліморфного гену рецептора адипонектину 2 типу - ADIPOR2 (rs1044471) з генетичною схильністю до ІХС у поєднанні з ЦД-2. Проаналізовано метаболічний профіль залежно від носійства генотипів поліморфного маркеру.

В розділі 5 проведена багатофакторна оцінка прогностичної значимості клінічних, лабораторних та генетичних показників з урахуванням патогенетичних факторів серцево-судинного ризику та побудована модель прогнозування серцево-судинного ризику у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД-2 серопозитивних за НР. Наведено алгоритм стратифікації пацієнтів залежно від кардіоваскулярного ризику.

Висновки та практичні рекомендації логічно випливають із результатів роботи, відповідають її меті та задачам. Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних вітчизняних та зарубіжних літературних посилань, опублікованих переважно в останні роки. Робота ілюстрована достатньою кількістю рисунків та таблиць.

Повнота викладання матеріалів дисертації у працях, опублікованих здобувачем

За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, а саме: 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (з них 1 працю написано в моноавторстві), 1 стаття опублікована в міжнародному виданні, 9 тез у матеріалах міжнародних та вітчизняних з'їздів, науково-практичних конференцій та симпозіумів. Отримано патент України №113859u на корисну модель. Матеріали дисертації доповідалися та обговорювалися на міжнародних симпозіумах та конгресах, а також на всеукраїнських науково-практичних конференціях.

Текст автореферату повністю відповідає змісту дисертації.

Зауваження

В роботі є певні недоліки, а саме, в огляді літератури було б доцільним більше приділити увагу ролі адипонектину і його поліморфного маркера - гена рецептора 2 типу ADIPOR2 (rs1044471) в розвитку і формуванні ускладнень у пацієнтів ІХС у поєднанні з ЦД-2 залежно від інфекції НР. Також вважаю необхідним в практичних рекомендаціях вказати доцільність використання анкети пацієнта, яка може бути легко використана в рутинній практиці для оцінки впливу різноманітних факторів кардіоваскулярного ризику на перебіг коморбідної патології. В роботі зустрічаються деякі стилістичні помилки. Зазначені зауваження не є принциповими, не знижують загальний високий рівень дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені автором у рукописі на належному рівні.

В якості дискусії бажано було б отримати пояснення автора на наступні запитання:

1. Зміни в рівні СРП, на Вашу думку є результатом прояву системної запальної реакції у пацієнтів ІХС у поєднанні з ЦД-2 або виникають внаслідок персистенції інфекції НР у цієї категорії пацієнтів?
2. Чи відзначався у Вашому дослідженні зв'язок між поліморфізмом гена рецептора ADIPOR2 (rs1044471) і наявністю атеросклеротичної бляшки? Якщо так, то у яких пацієнтів ІХС у поєднанні з ЦД-2 в залежності від наявності або відсутності НР?

Висновок

Дисертаційна робота Козирєвої Тетяни Євгенівни «Діагностичне значення інфекції *Helicobacter Pylori* у прогнозуванні серцево-судинного ризику у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу» є закінченим науковим дослідженням, в якому представлено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної проблеми сучасної терапії, а саме оптимізації прогнозування серцево-судинного ризику на підставі визначення впливу інфекції *H. Pylori* та кардіометаболічних порушень на перебіг ішемічної хвороби серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

За актуальністю та ретельністю розробки наукової тематики, обсягом проведених досліджень, застосуванням сучасних методик дослідження, науковою новизною результатів, обґрунтованістю та науково-практичною цінністю висновків та практичних рекомендацій, повнотою викладення отриманих даних в опублікованих працях дисертаційна робота Козирєвої Т.Є. відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою кабінету міністрів України від 24.07.2013р. №567 та від 19.08.15 року № 656, що пред'являються до кандидатських дисертацій за фахом 14.01.02 – «Внутрішні хвороби», а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

**Завідувач кафедри загальної
практики-сімейної медицини
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України
доктор медичних наук, професор**

О.М. Корж



*Відгук
кадішов
до спец. вченої
ради 2.10.17р.
чл. секр. /h*