

## ВІДГУК

Офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри загальної практики - сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету, Пасієшвілі Людмили Михайлівни на дисертаційну роботу Козиревої 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» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. - внутрішні хвороби

### Актуальність теми

Проблема, якої присвячена дисертаційна робота Козиревої Тетяни Євгенівни є актуальною як с точки зору медичних, так і соціально-економічних питань. З одного боку, що 3 із 4 хворих цукровим діабетом (ЦД) помирають від причин, пов'язаних з атеросклерозом, і в більшості випадків (75%), від ішемічної хвороби серця (ІХС). З другого, проведені в останні роки епідеміологічні дослідження підтверджують високу частоту зустрічальності серед дорослого населення - цукрового ЦД-2, ожиріння, дисліпідемії та артеріальної гіпертензії (АГ). Особливістю сукупного впливу цих факторів ризику є їх спільність патогенезу - інсулінорезистентність (ІР), яка ініціює каскад метаболічних подій. Доведено, що ІР є незалежним фактором ризику (ФР) серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Хронічні інфекції (в тому числі *Helicobacter pylori*) визнані можливими додатковими причинами, що сприяють виникненню і розвитку ІХС шляхом ініціювання запального процесу і атероматозних змін.

*Helicobacter pylori* розглядається як альтеруючий агент, здатний не тільки безпосередньо спричинити місцеву запальну реакцію в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту, а й опосередковано впливати на процеси системного

запалення шляхом впливу на біохімічні ланки метаболізму. 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%.

За останні 20 років проведено велику кількість досліджень можливого причинного зв'язку *Helicobacter pylori* та ІХС, які так і не дали остаточної відповіді. Вивчалися різні патогенетичні механізми, за допомогою яких гелікобактерна інфекція могла б збільшувати серцево-судинний ризик. Встановлено, що хронічна інфекція *Helicobacter pylori*, придбана в юності збільшує ризик ІХС протягом життя, а ризик розвитку ускладнень ІХС на тлі інфекції *Helicobacter pylori* зростає в кілька разів незалежно від інших факторів-тригерів.

Відносно взаємозв'язку факторів ризику ССЗ і хелікобактерної інфекції є суперечливі результати. Ряд досліджень демонструє значні відмінності між тригліцидами і ХС ЛПВЩ серед серопозитивних і серонегативних пацієнтів за *H. Pylori*, інші - відзначають відсутність відмінностей в досліджуваних групах пацієнтів.

В останні роки розуміння механізмів участі *Helicobacter pylori* у розвитку ССЗ стало можливим завдяки вивченню цього питання на когортах хворих з цукровим діабетом 2 типу. Мета-аналіз досліджень свідчить не тільки про високу частоту розповсюдженості *Helicobacter pylori* у хворих на ЦД-2, але і демонструє зв'язок між інфекцією *Helicobacter pylori* (НР) з ймовірністю розвитку ЦД-2. Доведена участь цієї інфекції в розвитку інсулінорезистентності та хронічного запалення, що в свою чергу призводить до формування ускладнень ЦД-2 та серцево-судинних ризиків.

Існують різноманітні припущення про участь інфекції НР в збільшенні ризику кардіоваскулярних подій і ЦД-2. Встановлено, що практично у 50% пацієнтів з ІХС може бути виявлено антиген НР в коронарних артеріях. Вивчено

роль НР в патогенезі гострого коронарного синдрому, однак були отримані неоднозначні результати. У ряді досліджень інфекція НР розглядалася як проатерогенного фактор. Було показано, що проатерогенну дію НР, з одного боку, обумовлено індукцією і підтриманням запальної реакції, а, з іншого, можливою участю в формуванні проатерогенних метаболічних порушень.

Внаслідок цього особливої актуальності набуває вивчення ролі НР у розвитку ССЗ.

Слід зазначити, що в наявних на сьогоднішній день дослідженнях відсутній комплексний аналіз впливу гормонально-метаболічних та генетичних факторів на ризик прогресування ІХС у поєднанні з ЦД-2 у серопозитивних за НР хворих, не оцінювався внесок традиційних та нетрадиційних факторів ризику ССЗ (в тому числі вплив НР) у хворих ІХС у поєднанні з ЦД-2 в прогнозування кардіоваскулярних подій.

Все вищезазначене обумовлює актуальність дисертаційної роботи Козирєвої Т.Є.

#### **Зв'язок теми дослідження з планом наукових робіт**

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.

**Ступень обґрунтованості та вірогідності основних наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації.**

У дисертації, що подано до розгляду до спеціалізованої Вченої Ради з внутрішньої медицини при ХНМУ, обстежено достатню кількість хворих: 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. рулогі та 20 осіб контрольної групи. Обсяг проведених досліджень цілком достатній для проведення належного аналізу отриманих результатів та його узагальнення.

Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які сформулював автор, вірогідно обґрунтовані результатами досліджень із застосуванням сучасних і високоінформативних методів обстеження хворих. Обсяг проведеного дослідження, сучасні методи статистичної обробки даних забезпечили отримання вірогідних результатів. Результати, які надав дисертант, проаналізовані з урахуванням останніх даних вітчизняної та зарубіжної літератури. 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, написана грамотно, добре сприймається, матеріал викладено чітко і послідовно.

Матеріали дисертації були представлені на наукових з'їздах та конференціях, впроваджені у практику закладів охорони здоров'я. Це підтверджує високій рівень обґрунтованості положень та висновків дисертаційної роботи. З усього, що було вище зазначено, можна стверджувати, що прорецензована робота свідчить про уміння дисертанта глибоко аналізувати і порівнювати клінічні, інструментальні і лабораторні дані, робити зрілі наукові узагальнення і висновки.

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

### Наукова новизна

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів полягає в тому, що шляхом поглибленого комплексного вивчення клінічних, фенотипічних, генетичних ознак визначено несприятливі кардіометаболічні предиктори розвитку серцево-судинних подій у серопозитивних по НР пацієнтів на ІХС у поєднанні з ЦД-2 та істотно вищі темпи прогресування атеросклерозу сонних артерій, ніж у серонегативних по НР пацієнтів з метою своєчасного прогнозування та попередження серцево-судинних ускладнень.

За результатами аналізу поширеності факторів серцево-судинного ризику у осіб старше за 45 років, які інфіковані НР серед постійних міських мешканців Харкова та Харківської області, дисертантом встановлено, що частота перенесених нефатальних кардіоваскулярних подій достовірно вище, ніж без інфекції НР.

Обґрунтована доцільність стратифікації пацієнтів ІХС серопозитивних за 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.

Розроблено спосіб прогнозування ризику розвитку кардіоваскулярних подій при коморбідному перебігу ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу у пацієнтів з хелікобактеріозом, що може слугувати підґрунтям для оптимізації прогнозування серцево-судинного ризику в цих хворих. Наукова новизна результатів підтверджена деклараційним патентом України 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.

Запропоновано алгоритм стратифікації пацієнтів ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, що включає обов'язкове визначення наявності *Helicobacter pylori*, а також оцінку рівня адипонектину, співвідношення ApoB/Apo A1, наявності атеросклеротичної бляшки та інфаркту міокарда в анамнезі у осіб старше 45 років з метою поліпшення точності діагностики та прогнозування перебігу захворювання, визначення ризику формування серцево-судинних подій, здійснення своєчасного моніторингу за факторами кардіоваскулярного ризику, що сприятиме профілактики розвитку ускладнень.

Визначення наявності серопозитивності за 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 ІХС у поєднанні із ЦД-2.

Результати роботи можуть використовуватися в клінічній практиці відділень терапевтичного, гастроентерологічного, кардіологічного профілю, лікарями загальної практики - сімейної медицини для оцінки стану хворого ІХС у поєднанні з ЦД-2 та наявністю *Helicobacter pylori* та перебігу захворювання з урахуванням ризику формування коронарних подій з метою підвищення ефективності прогнозування та своєчасного призначення лікувально-профілактичних заходів.

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 впроваджень.

## Побудова та зміст дисертації

Дисертаційну роботу побудовано за загальноприйнятим планом, оформлено відповідно до сучасних вимог МОН України, вона викладена сучасною літературною мовою з мінімальною кількістю помилок.

Текст роботи викладений на 162 сторінках машинопису і містить 46 таблиць, 14 малюнків. Дисертація складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, загальної характеристики обстежених хворих, методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, заключної частини, висновків, переліку літератури, який містить 175 літературних джерел, з них 152 – латиницею.

Вступ присвячений розкриттю актуальності вибраного наукового напрямку, обґрунтовує доцільність проведення дослідження, формулює мету та завдання дисертаційної роботи, вказує новизну та практичні значення результатів, описує особистий внесок здобувача. Розділ 1 містить аналіз новітніх даних щодо патогенетичної ролі інфекції *Helicobacter pylori* в розвитку ІХС та ЦД-2 з висвітленням провідних ланок патогенезу ІХС та ЦД-2. Розглянуто та проаналізовано особливості взаємного обтяження ІХС та ЦД-2. Значну увагу присвячено висвітленню можливостей оцінки серцево-судинного ризику у хворих на ІХС поєднану з цукровим діабетом. У цілому огляд є інформативним та дозволив автору логічно обґрунтувати необхідність виконаного дослідження.

Розділ 2, присвячено популяційному етапу дослідження та клінічній характеристиці обстежених хворих, має детальний опис використаних матеріалів та методів дослідження. Загальна характеристика хворих показує репрезентативність вибірки, що дає можливість адекватного аналізу і співставлення отриманих результатів. Наступні глави містять аналіз даних, отриманих при виконанні дисертаційного дослідження.

Розділ 3, присвячено досконалому вивченню 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 маркеру імунного запалення в розвитку інсулінорезистентності у серопозитивних за НР хворих на ІХС у поєднанні із ЦД-2.

У Розділі 4 дисертант надає глибокий аналіз 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.

Внаслідок проведених досліджень в розділі 5 проведена багатofакторна 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 відповідають отриманим результатам та меті дисертаційної роботи. Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних вітчизняних та зарубіжних літературних посилань. Робота ілюстрована достатньою кількістю малюнків та таблиць.

**Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих автором наукових працях**

Основні положення дисертаційної роботи достатньо повно представлені в надрукованих працях. За результатами дисертаційної роботи 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 №113859и на корисну модель.



### **Зауваження**

Принципових зауважень до роботи немає, але на мій погляд підрозділ 2.3, що стосується епідеміологічної характеристики пацієнтів, яких було залучено до дослідження, для більш повного уявлення власних результатів доцільно було б виділити окремим розділом власних досліджень, тому що цей фрагмент містить багато цікавих фактів про зв'язок кардіоваскулярного ризику з інфекцією *H. Pylori*. Зазначене зауваження не є принциповим та не знижує загальний високий рівень дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені автором у рукописі на належному рівні.

**В процесі рецензування роботи з'явилися наступні питання:**

1) Чим на Вашу думку обумовлено формування більш вираженого проатерогенного ліпідного профілю та показників інсулінорезистентності у серопозитивних за НР пацієнтів ІХС у поєднанні з ЦД-2 порівняно із серонегативними?

2) Чим було обумовлено вибір визначення вмісту адипонектину та поліморфізму одного з його рецепторів ADIPOR2 у хворих ІХС у поєднанні з ЦД-2 типу?

### **Висновок**

Дисертаційна робота Т.Є.Козиревої «Діагностичне значення інфекції *Helicobacter Pylori* у прогнозуванні серцево-судинного ризику у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу», яка виконана під керівництвом доктора мед. наук Олени Вадимівни Колеснікової, є закінченою науково-дослідною роботою, в якій проведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення наукової задачі щодо оптимізації прогнозування серцево-судинного ризику на підставі визначення впливу інфекції *H. Pylori* на перебіг ішемічної хвороби серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Вищезазначене дозволяє зробити висновок, що дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною, практичною значущістю повністю відповідає

сучасним 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 здобувач заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Завідувач кафедри  
загальної практики - сімейної медицини  
та внутрішніх хвороб  
Харківського національного  
медичного університету  
доктор медичних наук, професор

  
Л.М. Пасієшвілі

*Відгук  
кафедри загальної  
практики - сімейної  
медицини  
Харківського національного  
медичного університету  
29.09.17р.  
Ур. секр. [Signature]*