

В І Д З И В

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, члена-кореспондента НАМН України О.В.СИНЯЧЕНКА на дисертаційну роботу ЗАКА МАКСИМА ЮРІЙОВИЧА "Хронічний гастрит у хворих на остеоартроз: клініко-прогностичні, морфо-функціональні та терапевтичні аспекти", подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю «14.01.02 – внутрішні хвороби»

Актуальність теми дисертації

Дисертаційну роботу присвячено одній з найактуальніших проблем сучасної медицини – вивченню провідних клініко-морфо-функціональних аспектів поєднаної патології, зокрема хронічного гастриту (ХГ) та остеоартрозу (ОА), розкриттю сутності та шляхів прогресування даної патології, розробці клініко-прогностичних критеріїв та стратегії ефективних профілактичних і лікувальних заходів.

На сьогодні ряд досліджень в галузі експериментальної та клінічної медицини свідчать про те, що 70-90% хвороб органів травлення поєднуються між собою, а в міру старіння людини – із захворюваннями інших органів й систем. Значимість цієї проблеми недооцінюється і встановлення одного діагнозу часто не супроводжується подальшим комплексним обстеженням; монозологічний характер лікування призводить до його однобічності, а відсутність системного підходу впливає на профілактику ускладнень. Тому, при розгляді проблеми поліморбідності поряд з урахуванням необхідності диференційованого лікування та профілактики, стає актуальним багатофакторне її вивчення.

Особливе клінічне значення ХГ обумовлене його безпосереднім зв'язком з раком шлунка (РШ). Можливість виникнення останнього на тлі ХГ морфологічно обґрунтовано, оскільки найбільш характерною ознакою гастриту, особливо атрофічного, є глибокі дистрофічні зміни слизової оболонки (СО) шлунка, пов'язані з порушенням клітинного оновлення при домінуванні фази проліферації над фазою диференціації.

Коморбідність ХГ з таким захворюванням як ОА обумовлює виникнення ще однієї важливої проблеми – ризик розвитку ерозивних уражень СО верхнього відділу травного каналу, що індуковані прийомом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), без яких практично неможливе лікування ОА. Даний клас лікарських засобів, з одного боку, має високу протизапальну та певну хондропротективну ефективність, з іншого – обумовлює суттєві негативні побічні прояви. У теперішній час питання безпечності НПЗП, зокрема, у хворих на ХГ є невирішеними.

Зараз в літературі немає даних відносно значимих патогенетичних механізмів при поєднаному перебізі ХГ та ОА, не вивчено можливості їх потенційної дії на розвиток структурних порушень СО шлунка, особливо при наявності атрофічних та метапластичних змін, не вивчено особливості функціонального стану шлунка, його біохімічної складової в умовах прийому НПЗП, не розроблено способи прогнозування перебігу ХГ при коморбідності та його раковий потенціал. Потребує подальшого вивчення надзвичайно важлива проблема можливості регресу дисрегенераторних змін СО шлунка.

Виходячи з вищенаведеного, можна констатувати, що тема дисертації Зака М.Ю. та її мета безперечно є актуальними та своєчасними.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України "Клінічні, метаболічні та імунні особливості перебігу захворювань внутрішніх органів у хворих різного віку з патологією опорно-рухової системи та шляхи їх медикаментозної корекції" (№ держреєстрації 0113U002270). Здобувач брав участь у проведенні відбору тематичних хворих, їх клінічному обстеженні, аналізі та узагальненні ретроспективних

даних, ендоскопічних, гістологічних та функціональних показників, написанні наукових праць та впровадженні результатів дослідження в практику охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

При проведенні досліджень здобувач керувався основними положеннями Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень за участю людини.

Дослідження виконане на достатній кількості клінічного матеріалу – проведено і проаналізовано результати ендоскопічного дослідження 2187 пацієнтів; в подальшому детально обстежено 507 осіб, які розділені на 2 групи, та 25 практично здорових осіб, що склали групу контролю. Виділені групи обстежених хворих є співставними. Отриманий цілком достатній обсяг досліджень для проведення аналізу результатів і його узагальнення.

При виконанні даної дисертаційної роботи використані сучасні методи діагностики: рентгенологічні, ультразвукові, фіброгастродуоденоскопія з біопсією слизової оболонки шлунка й наступним морфологічним та імуногістохімічним дослідженням (визначенням факторів проліферації та апоптозу), добовий внутрішньошлунковий рН-моніторинг, а також неінвазивна верифікація патогенності H_p за допомогою методу Western blot-аналізу, вивчення рівнів пепсиногену (PG-I) та гастрину (G-17) у сироватці крові імуноферментним методом, аналізу концентрації глікопротеїнів, гексозамінів, фукози та сіалових кислот у шлунковому соці.

Верифікація ОА здійснювалась на підставі рентгенологічного, ультразвукового та магніторезонансного досліджень. Діагноз ХГ встановлювали шляхом ендоскопічного та гістологічного досліджень.

Статистична обробка отриманих результатів здійснена здобувачем методами варіаційної статистики з використанням сучасних комп'ютерних програм.

На підставі проведених досліджень дисертантом сформульовано 11 висновків та 6 практичних рекомендацій. Всі вони ґрунтуються на матеріалі власних досліджень автора, є достатньо аргументованими і доведеними. У цілому, означене вище дає можливість вважати, що дисертація виконана на достатньому клінічному матеріалі та високому методичному рівні, а сформульовані в ній положення, висновки та рекомендації є науково обґрунтованими.

Наукова новизна отриманих результатів

У поданій роботі автором вперше сформульовано патогенетично обґрунтовану концепцію формування та прогресування різних морфологічних типів ХГ у хворих на ОА в умовах прийому НПЗП. Нове рішення проблеми поєданого перебігу ХГ та ОА здобувач знайшов шляхом глибокого дослідження структурних перебудовних змін слизової оболонки шлунка, що дало можливість розробити гістологічні та серологічні критерії прогнозування ризику розвитку некардіального раку шлунка. Вперше дисертантом доведено, що при атрофічному ХГ у пацієнтів з ОА, у порівнянні з неатрофічним, частота та площа ерозивних уражень верхнього відділу травного каналу збільшується, а їх розповсюдженість у кардіальний відділ та у тіло шлунка прямо залежить від стадії атрофії.

По новому дисертант підійшов до проблеми порушень морфогенезу при коморбідному перебігу ХГ та ОА, показавши значне відставання апоптозу від клітинної гіперпроліферації при формуванні неповної кишкової метаплазії та дисплазії слизової оболонки шлунка, що свідчить

про глибокі порушення у системі шлункового епітеліального оновлення, та має прогностичну роль у визначенні ризику розвитку шлункової неоплазії.

Автором отримано нові наукові дані щодо участі Нр-інфекції у формуванні та прогресуванні ХГ у пацієнтів на ОА. Доведено, що в умовах НПЗП-терапії роль бактеріального фактору зменшується, порівняно з ізольованою патологією. При цьому токсигенний CagA штам Нр вірогідно частіше асоціюється з формуванням передракових змін шлункового епітелію.

Новим поглядом на проблему є сформульована дисертантом концепція оцінки патогенезу даного коморбідного стану з огляду теорії дисбалансу між факторами агресії та захисту. Доведено, що НПЗП-індуковані ерозивні ураження слизової оболонки шлунка у пацієнтів з неатрофічним ХГ асоціюються з закисненням шлункового вмісту, а при наявності атрофії – залежать не стільки від дії агресивних факторів, скільки від рівня біохімічних складових шлункового вмісту. Автором обґрунтовано новий підхід щодо прогнозування ризику розвитку НПЗП-індукованих ерозивних уражень слизової оболонки шлунка у пацієнтів з атрофічним ХГ при поєднанні з ОА на підставі визначення глікопротеїну у шлунковому соці.

Встановлено, що прийом НПЗП призводить до порушення езофагогастродуоденальної моторики, що сприяє формуванню шлунково-стравохідного та дуодено-гастрального рефлюксів.

Дисертантом запропоновано нову концепцію діагностики, прогнозування прогресування захворювання та оцінки ефективності лікування атрофічного ХГ у хворих на ОА, яка базується на визначенні рівня серологічних G-17 та PG-1. На цій підставі розроблено математичну модель прогнозування ризику розвитку некардіального раку у даній категорії пацієнтів.

Автором обґрунтовано комплексне лікування хворих на атрофічний ХГ у поєднанні з ОА та розроблено тактику їх динамічного спостереження, яка базується на оцінці атрофічно-метапластичних змін шлункового епітелію, балансу між показниками клітинного оновлення, активності гастрин- та пепсиноген-продукуючих клітин шлунка.

Наукова новизна отриманих даних підтверджена 3 деклараційними патентами на корисну модель.

Практичне значення отриманих результатів

Практичне значення даної роботи полягає у тому, що здобувачем обґрунтована необхідність визначення у хворих з коморбідним перебігом атрофічного ХГ та ОА інтегральних морфологічних показників ступеня запалення та стадії атрофії, а також диференціації метапластичних та неметапластичних перебудовних змін слизової оболонки шлунка. Для більш глибокого вивчення цих процесів автором визначено коефіцієнт співвідношення між індексами проліферації та апоптозу у слизовій оболонці. Використання даної моделі дозволяє розраховувати персоналізований ризик розвитку шлункової неоплазії, прогнозувати можливості прогресування структурних порушень, а також оцінювати ефективність проведеного лікування.

Важливим є також запропоновані автором додаткові клініко-діагностичні критерії щодо прогнозування розвитку атрофії шляхом визначення сироваткових гастрину-17 та пепсиногену-1, що дозволить лікарям терапевтам та гастроентерологам підвищити якість діагностики та прогнозу атрофічного ХГ, та відповідно застосовувати більш ефективні лікувальні заходи.

Також важливим є запропонований дисертантом спосіб прогнозування ризику розвитку ерозивних уражень слизової оболонки шлунка у пацієнтів з коморбідним перебігом ХГ та ОА при НПЗП-терапії

шляхом визначення біохімічних факторів шлункової резистентності, а саме глікопротеїну та фукози у шлунковому соці. Використання даного методу практичними лікарями дозволить визначати індивідуальний ризик ерозивних уражень та призначати відповідні засоби профілактики.

Для лікування хворих з коморбідністю атрофічного ХГ та ОА в якості НПЗП-терапії Максимамом Юрійовичем обґрунтовано доцільність використання целококсибу у режимі «за потребою», який володіє високим профілем гастродуоденальної безпеки, сприяє шлунковій цитопротекції та відновленню інкреторної функції шлунка.

Важливим для практичного використання є розроблена дисертантом тактика динамічного моніторингу за пацієнтами з атрофічним гастритом в поєднанні з ОА, яка спрямована на канцеропrevenцію, що дозволить підвищити якість диспансерного спостереження за даною категорією хворих.

Для лікарів загальної практики – сімейної медицини, терапевтів та гастроентерологів розроблено та впроваджено на рівні МОЗ та НАМН України методичні рекомендації «Удосконалення класифікації, діагностики та прогнозування прогресування хронічного гастриту». Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я України міста Дніпра та Дніпропетровської області, міста Харкова і Харківської області, міст Полтави, Сум, Запоріжжя, Кропивницького, Черкас, Херсону, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 45 наукових праць (16 робіт одноосібні) з яких 31 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 4 – у закордонних виданнях, 8 – у збірниках матеріалів науково-

практичних вітчизняних та закордонних конференцій, методичні рекомендації, 2 – практичних посібники для лікарів. Отримано 3 деклараційні патенти на корисну модель.

Оцінка змісту та повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 312 сторінках друкованого тексту, оформлена в традиційному стилі відповідно до існуючих вимог МОН України. Структура дисертації складається зі вступу, огляду літератури, методів дослідження з клінічною характеристикою обстежених хворих, 6 розділів результатів власних досліджень, аналізу і обговорення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаної літератури. Дисертацію ілюстровано 58 таблицями та 64 рисунками. Список використаної літератури налічує 280 джерел, серед яких 96 – кирилицею і 184 – латиною.

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання роботи конкретні та аргументовані, логічно узгоджені та відповідають змісту дисертації. Об'єктивно викладені наукова новизна і практичне значення результатів дослідження.

Автором обґрунтовано актуальність роботи та її зв'язок з пріоритетними напрямками науки.

1-й розділ, присвячений огляду літератури, складається з 7 підрозділів, у яких здобувач аналізує біля 300 літературних вітчизняних та іноземних джерел за темою дисертації. Це дало можливість йому відобразити основні сучасні погляди на провідні патогенетичні механізми щодо атрофічного ХГ та ОА, висвітлити досягнення світової науки, сучасні тенденції, основні напрямки та перспективи щодо питань діагностики та лікування даної патології. Дисертант наводить різні погляди на основні питання патології, що вивчаються, підкреслює наявність

суперечливих результатів, отриманих різними дослідниками, звертає увагу на невелику кількість досліджень щодо коморбідності ХГ та ОА. Розділ огляду літератури закінчується аналізом недостатньо досліджених питань і дисертант обґрунтовує необхідність розв'язання проблеми покращення діагностики, лікування та прогнозування перебігу ХГ в поєднанні з ОА шляхом комплексного вивчення взаємозв'язків між структурно-функціональною організацією слизової оболонки езофагогастродуоденальної зони, внутрішньошлунковою системою захисту та агресії, інфекційним фактором, активністю гастрин- та пепсиногенпродукуючих клітин шлунка.

У 2-у розділі докладно викладено клінічну характеристику обстежених пацієнтів, наведено принципи формування груп, описано клінічні прояви хвороб та обґрунтовано методологічний підхід. Також детально наведено методи обстеження хворих і спеціальних досліджень, використаних дисертантом для вирішення поставлених завдань. Слід відзначити правильний методологічний підхід, інформативний та сучасний вибір методик, високий рівень математичної обробки даних, що включає кореляційний та ROC-аналіз отриманих показників.

Розділ 3 містить дані про визначення особливостей клінічного перебігу ХГ та ОА у досліджених хворих в умовах НПЗП-терапії. Встановлено, що при коморбідному варіанті захворювання клінічні прояви ХГ не мають специфічних ознак та характеризуються переважанням диспепсичних розладів над больовим синдромом. Даний факт автор логічно пояснює неспецифічною аналгетичною дією НПЗП. В той же час перебіг ХГ без ОА маніфестувався у першу чергу синдромом епігастрального болю, виразність якого прямо залежала від наявності ерозивних уражень у слизовій оболонці гастродуоденальної зони.

Проведений аналіз факторів ризику розвитку захворювань свідчив про те, що у всіх досліджених пацієнтів провідними чинниками були психоемоційне перенапруження, спадкова обтяженість, паління та

нерегулярність прийому їжі. Незважаючи на деякі спільні моменти щодо факторів ризику розвитку ХГ у всіх пацієнтів, у хворих, що мали ОА були виявлені певні особливості, підтвержені кореляційними зв'язками.

У розділі 4 автором детально проаналізовано макроскопічні зміни верхнього відділу травного каналу у хворих на ХГ в поєднанні з ОА та без супутньої патології, які встановлено під час езофагогастроуденоскопії. Визначено, що у пацієнтів з ХГ, які отримували НПЗП-терапію з приводу ОА, при проведенні ендоскопічного дослідження було виявлено низку структурно-функціональних змін з боку верхнього відділу травного каналу, наявність та виразність яких залежала від морфологічного типу ХГ. З огляду на це дисертантом проведено співставлення структурних та функціональних змін верхнього відділу травного каналу в залежності від наявності та вираженості атрофічних змін слизової оболонки шлунка. За результатами дослідження автор робить цікаве спостереження про те, що одним з макроскопічних маркерів атрофії були ксантоми, які спостерігались в обох групах лише у хворих з атрофією: причому при легкій атрофії у хворих основної групи ксантоми були зафіксовані удвічі частіше, аніж у пацієнтів групи порівняння. Визначено також, що у хворих на атрофічний ХГ без супутньої патології з тяжкою атрофією ксантоматоз мав місце у 2,4 рази частіше, ніж при легкій атрофії. Цікавим можна визнати і той факт, що паралельно з прогресуванням атрофії слизової оболонки шлунка поширювалась топографія ксантоматозу. Виходячи з цього, логічно припустити, що наявність у хворого ксантом є несприятливою прогностичною ознакою і потребує ретельного нагляду.

Розділ 5 – найбільш великий за обсягом, в якому повно і детально подано результати морфологічних досліджень, які висвітлюють характерні перебудовні зміни слизової оболонки шлунка, починаючи від запалення і завершуючи метаплазією й дисплазією. При аналізі особливостей перебігу різних морфологічних типів ХГ встановлено, що у хворих основної групи

(з ОА) на відміну від пацієнтів без супутньої патології мали місце гістологічні ознаки одночасного ураження антрального відділу та тіла шлунка. При цьому, у Нр-позитивних хворих з усіма формами гастриту без супутньої патології інтегральний показник запалення був майже удвічі вищим, аніж у Нр-негативних пацієнтів, а у хворих на ХГ з ОА різниця у щільності запалення між Нр-інфікованими та неінфікованими пацієнтами була відсутня. Така ж ситуація визначалася у хворих з ерозивними ураженнями слизової оболонки. Навіть частота виявлення високо вірулентних серотипів Нр (I, Ia та Ib) не залежала від ерозивного фактору. Це привело дисертанта до висновку, що гелікобактерна інфекція суттєво не впливала на розвиток та прогресування ХГ у хворих з ОА та виникнення у них ерозивних уражень. Дослідження високо вірулентних серотипів Нр (CagA+; VacA-) та (CagA-; VacA+) у формуванні перебудовних та ерозивних змін шлункового епітелію дозволило встановити їх імовірну роль при розвитку атрофії, особливо з метапластичними та диспластичними змінами.

У розділі 6 надаються відомості про функціональний стан слизової оболонки шлунка, досліджений шляхом внутрішньошлункового рН-моніторингу та біохімічного дослідження шлункового вмісту. За допомогою отриманих даних дисертантом сформульована концепція оцінки патогенетичних механізмів коморбідного перебігу ХГ та ОА в умовах НПЗП-терапії з огляду визначеного дисбалансу між ушкоджуючими та протективними факторами. Доведено, що НПЗП-індуковані ерозії слизової оболонки шлунка у пацієнтів з неатрофічним гастритом асоціюються із закисленням шлункового вмісту, а при наявності атрофії їх розвиток прямо корелює з дефіцитом факторів захисту. На підставі ROC-аналізу доведено, що НПЗП-терапія у хворих на ХАГ в поєднанні з ОА з рівнем глікопротеїду $\leq 0,047$ мг/мл у шлунковому вмісті обумовлює високий ризик розвитку ерозивних

уражень. Цей факт дозволив дисертанту обґрунтувати новий підхід до прогнозування ризику розвитку НПЗП-індукованих ерозивних уражень слизової оболонки шлунка на основі визначення глікопротеїну в шлунковому соці.

Розділ 7 містить дані аналізу серологічних показників, які свідчать про те, що при коморбідності ХГ і ОА розвиток та прогресування атрофії слизової оболонки супроводжується прогресивним зниженням концентрації гастрину-17 та пепсиногену-1 у сироватці крові, яке досягає найменшого рівня при вираженій атрофії. На основі визначення рівня даних параметрів автором запропоновано нову концепцію прогнозування прогресування атрофічного процесу у хворих з ОА та розроблено математичну модель прогнозування ризику розвитку некардіального раку шлунка у даної категорії пацієнтів. Немаловажливим значення має запропонований дисертантом спосіб визначення персоніфікованого ризику розвитку раку шлунка у хворих на метапластичний атрофічний ХГ за допомогою оцінки індексу проліферації (маркер Ki-67) та апоптозу (маркер каспаза-3) з подальшим визначенням коефіцієнту їх співвідношення.

Розділ 8 присвячений питанням лікування та профілактики. Здобувач обґрунтовує необхідність застосування базового лікування в комбінації з целекоксибом у хворих з коморбідністю ХАГ та ОА, який справляє гастроанцеропреентивну дію, а саме, сприяє відновленню балансу між індексами проліферації та апоптозу, позитивно впливає на регрес атрофії та неповної кишкової метаплазії. Безумовно важливим є розроблена дисертантом тактика динамічного моніторингу за пацієнтами на атрофічний ХГ у поєднанні з ОА, яка спрямована перш за все на профілактику некардіального раку шлунка.

В розділі "Аналіз та обговорення отриманих результатів" дисертант аналізує результати власних досліджень, визначає їх перспективність та

значення для клінічної медицини, пропонує ефективний підхід до прогнозування перебігу вивченої патології з метою профілактики її прогресування.

Всі розділи власних досліджень закінчуються обговоренням результатів та посиланням на публікації автора, в яких висвітлено основні положення розділів.

Далі представлено висновки та практичні рекомендації, які сформульовані чітко, відповідають меті дисертаційної роботи, отриманим результатам і ґрунтуються на основних положеннях дисертації.

При вивченні дисертаційної роботи, автореферату і наукових робіт здобувача будь-яких принципових зауважень не виникло, проте необхідно відзначити наступні зауваження та подати авторові певні побажання на майбутнє. Отже, зауваження:

1. В роботі мають місце окремі композиційні недоліки. Так, в розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» дисертант на 4-ох сторінках тексту приводить літературні дані щодо безпеки застосування окремих НПЗП (німесулід, мелоксикам, целекоксиб). В цьому ж розділі 3,5 сторінки присвячено літературним даним стосовно Нр-інфекції. Дана інформація має розміщатися в «Огляді літератури», адже вона не є отриманим результатом.

2. Класичне представлення статистичного критерію Пірсона, який обраховує здобувач, потребує вказівки на кількість ступенів свободи, адже ізольоване числове значення даного критерія не є достатнім для оцінки статистичної достовірності.

3. В дослідження дисертантом були включені хворі на ОА з помірним больовим синдромом та проявами маніфестного синовіту, тобто знаходились в періоді загострення патологічного процесу. Однак, лікувальні заходи щодо ОА в роботі не описані. Ізольоване призначення целекоксибу не можна вважати адекватним лікуванням ОА.

4. За текстом дисертації та в авторефераті вельми вільно використовуються аббревіатури ХГ, ХАГ, ОА, АГ – деє вони є, а де немає (на останню загалом відсутнє посилання в переліку умовних скорочень).

5. Здобувач намагався з'ясувати наступний факт: яка патологія (ХГ або ОА) передувала одна одній в тих чи інших випадках. На нашу думку це зробити неможливо, оскільки обидва захворювання часто-густо перебігають латентно безсимптомно. Краще казати про терміни маніфестації хвороби.

6. Оформлення списку опублікованих дисертантом наукових праць інколи не відповідає вимогам Держстандарту (побудова посилань, інтервали, лапки, тире/дефіс).

Побажання авторів на майбутнє:

1. У майбутньому бажано було б проаналізувати відповідні дослідження, виконані здобувачем, з урахуванням окремих клінічних варіантів ОА (вузликоса форма, гонартроз и коксартроз, ступінь синовіту, наявність ураження хребта та остеопорозу тощо).

2. Щоб не склалося враження якоїсь реклами саме целекоксибу, доцільно було б колись провести порівняльну оцінку з іншими коксибами (рофікоксибом, еторікоксибом), а також з іншими селективними інгібіторами циклооксигенази-2 (сульфанілідами, оксикамами).

В контексті наукової дискусії хотілось би отримати відповіді автора на наступні запитання:

1. Залишилось не зовсім зрозумілим наступне питання: чи отримували хворі на ОА хондромодіфікуючу терапію? Які саме препарати хондропротекторної дії отримували обстежені пацієнти? Чи впливали дані препарати на стан слизової оболонки шлунка, адже окремим представникам даної групи властивий гастропротективний ефект? Чи слід враховувати їх застосування в якості чинника, що покращує прогноз хворих на ХГ на тлі ОА?

2. ОА є гетерогенною групою захворювань з певними клінічними, терапевтичними та прогностичними інтранозологічними особливостями. Ви казали, що по закінченню трирічного спостереження відсутність клінічних ознак ОА спостерігалась майже у $\frac{3}{4}$ від числа хворих. Це напрочуд гарний результат. Чи залежали результати запропонованого Вами способу лікування від типу артрозу, скажімо, гонартроз, коксартроз тощо?

3. Сьогодні розглядається можлива роль *Helicobacter pylori* в патогенезі ревматоїдного та псоріатичного артритів, анкілозивного спондиліту. *Campilobacter jejuni*, близький родич *Helicobacter pylori*, викликає кампілобактерний реактивний артрит. А чи впливала наявність Нр-інфекції на перебіг ОА – частоту та виразність загострень, ступінь функціональної недостатності суглобів тощо?

4. Чи були серед обстежених Вами осіб хворі із системним остеопорозом? Якщо так, то які препарати використовувались для лікування остеопорозу в умовах наявної коморбідності?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань"

Дисертаційна робота Зака Максима Юрійовича за темою «Хронічний гастрит у хворих на остеоартроз: клініко-прогностичні, морфо-функціональні та терапевтичні аспекти», що подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук є кваліфікаційною науковою працею, в якій містяться наукові положення та науково обґрунтовані результати у медичній галузі науки, щодо яких здобувач є суб'єктом авторського права, в якому вирішено важливу проблему внутрішньої медицини – удосконалено можливості прогнозування розвитку ерозивних та преканцерозних змін слизової оболонки шлунка при коморбідному перебігу ХГ та ОА на підставі вивчення клініко-патогенетичних та морфо-

функціональних аспектів даних захворювань з наступним виділенням найбільш вагомих факторів, що має істотне теоретичне та практичне значення для внутрішньої медицини

Вищезазначене дозволяє зробити висновок, що дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною і практичною значущістю, обґрунтованістю висновків повністю відповідає сучасним вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року та № 656 від 19 серпня 2015 року, що пред'являються до докторських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.02 - «Внутрішні хвороби».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України,
з.д.н.т. України, завідувач кафедри
внутрішньої медицини №1
Донецького національного медичного
університету (м. Лиман)

Підпис О.В.Синяченко

О.В.СИНЯЧЕНКО
засвідчую