

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доктора медичних наук, професора ЗВО кафедри
внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету
ім. М.І. Пирогова

КУЗЬМІНОВОЇ Наталії Віталіївни

на дисертаційну роботу аспіранта кафедри внутрішньої медицини № 1
ВНМУ ім. М.І. Пирогова **Бомбели Віталія Олексійовича** на тему:

***«Центральна сенситизація у хворих на ревматоїдний артрит: клініко-
патогенетичне значення»***

представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.144, що
створена згідно до наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова № 88 від 30 травня 2025 р. на підставі рішення
Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 10 від 29 травня 2025 року з правом
прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття
ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю
222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми

Ревматоїдний артрит (РА) є поширеним хронічним системним аутоімунним захворюванням, що вражає майже 0,5-1 % дорослого населення розвинених країн і характеризується прогресуючим перебігом та розвитком незворотних структурних ушкоджень опорно-рухового апарату, що серйозно обмежує фізичну активність, знижує якість життя та скорочує тривалість життя порівняно з загальною популяцією. Больовий синдром при РА має складну мультифакторіальну природу, що зумовлює варіативність клінічних проявів і потребує індивідуалізованого підходу до діагностики та лікування.

Одним із ключових механізмів хронізації болю при РА є центральна сенситизація (ЦС) — стан підвищеної збудливості нейронів центральної нервової системи у відповідь на ноцицептивні стимули. ЦС проявляється гіпералгезією, алодинією та зниженням порогу больової чутливості. У пацієнтів із РА

спостерігається зниження порогу больової чутливості, порушення механізмів центральної аналгезії та зміни в обробці больових сигналів у центральній нервовій системі.

Важливу роль у розвитку ЦС відіграє пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (Calcitonin gene-related peptide - CGRP) — нейропептид, що синтезується в сенсорних нейронах і бере участь у передачі больових сигналів. CGRP сприяє вазодилатації, активації ендотеліальних клітин та ангіогенезу, що є характерними складовими патогенезу ревматоїдного запалення. Крім того, він підвищує чутливість ноцицепторів, сприяючи периферичній сенситизації та бере участь у розвитку нейрогенного запалення, а його експресія підвищується при запальному та нейропатичному болю.

З огляду на вищезазначене, дослідження ЦС та ролі CGRP у хворих на РА є актуальним і перспективним напрямом, що може сприяти покращенню розуміння патогенезу хронічного болю та розробці нових терапевтичних підходів до його лікування.

Дисертаційне дослідження виконано у відповідності з планом наукових досліджень кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, і є фрагментом теми: «Маркери важкості перебігу та предиктори резистентності до лікування основних ревматичних захворювань» (№ державної реєстрації 0121U100280). Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

Таким чином, дисертаційне дослідження Бомбели В.О. на тему «Центральна сенситизація у хворих на ревматоїдний артрит: клініко-патогенетичне значення» є своєчасним, актуальним та має значну наукову й практичну цінність.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Мета дослідження є актуальною та повністю узгоджується з темою дисертаційної роботи. Сформульовані здобувачем завдання відповідають поставленій меті та спрямовані на її всебічне розкриття.

Методологічний підхід, використаний у дисертації, включає соціально-демографічні, клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи, які

адекватно відповідають як меті, так і завданням дослідження. Структуризація обстежуваної вибірки за групами є обґрунтованою відповідно до цілей дослідження; сформовані групи є репрезентативними як за кількісними, так і за якісними характеристиками.

Методи математичної статистики, застосовані при обробці отриманих результатів, є сучасними, відповідають типу та структурі даних, і забезпечують належну достовірність та аргументованість отриманих висновків.

Дисертантом проведено критичний аналіз 204 сучасних наукових джерел, з яких 193 — іноземні. Це свідчить про високий рівень обізнаності здобувача щодо стану вивчення досліджуваної проблеми, вміння працювати з науковою літературою та орієнтуватися в актуальній інформації з обраної тематики.

У роботі представлено значний ілюстративний матеріал — 36 таблиць і 25 рисунків, що дало змогу повно та наочно відобразити кількісні результати дослідження.

Сформульовані у дисертації висновки логічно випливають із поставлених завдань і повністю їм відповідають.

Наукові статті та тези, опубліковані за результатами дисертаційного дослідження, виконані на високому науковому рівні та повністю узгоджуються з основними положеннями дисертаційної роботи.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Наукова новизна результатів, отриманих у дисертаційній роботі, не викликає сумнівів. Уперше виконано переклад на українську мову, валідизацію та крос-культуральну адаптацію анкети ЦС (Central Sensitization Inventory – CSI), на основі якої визначено поширеність ЦС у хворих на РА в українській когорті пацієнтів, а також охарактеризовано її гендерні особливості.

На підставі комплексного аналізу встановлено асоціацію між наявністю ЦС і більш високою активністю РА, вираженими функціональними порушеннями та гіршим загальним станом здоров'я пацієнтів. Виявлено достовірні кореляційні

зв'язки між показниками анкети CSI та індексами активності захворювання, функціональних можливостей та загального стану здоров'я пацієнтів.

Уперше визначено рівні CGRP у плазмі крові хворих на РА з ознаками ЦС. Показано, що підвищений рівень CGRP асоціюється з наявністю ЦС та супроводжується несприятливими клінічними характеристиками — вищою активністю захворювання, зниженими функціональними можливостями та погіршеним загальним станом здоров'я. Це дозволяє розглядати ЦС та CGRP як потенційні маркери тяжчого перебігу РА.

Уперше проаналізовано ефективність лікування хворих на РА з урахуванням наявності ЦС та рівня CGRP, а також оцінено їх прогностичне значення як можливих предикторів відповіді на стандартну фармакотерапію.

Результати дисертаційного дослідження відображено у 14 наукових публікаціях, зокрема: 5 статтях у фахових наукових виданнях України, дві з яких індексуються у міжнародній наукометричній базі Scopus, а також у 9 тезах, опублікованих у матеріалах загальнодержавних і міжнародних науково-практичних конференцій.

Усі опубліковані наукові праці повною мірою відображають основні положення та результати дисертаційної роботи.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Результати дисертаційного дослідження Бомбели В.О. базуються на аналізі достатньої кількості клінічних спостережень, що забезпечує як кількісну, так і якісну репрезентативність вибірки. У роботі застосовано широкий арсенал валідних і надійних методик, визнаних у міжнародній науковій практиці. Проведено коректну рандомізацію груп, а для обробки результатів використано сучасні методи статистико-математичного аналізу, які відповідають типу отриманих даних. Виявлена репрезентативність груп та інструментальна обґрунтованість методів дозволили отримати обґрунтовані висновки: ЦС й підвищений рівень CGRP статистично надійно асоціюються з більш високою активністю РА, зниженням функціональних можливостей та гіршим загальним

станом хворих.

Основні положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі, логічно випливають із отриманих результатів і є повністю обґрунтованими.

Таким чином, усі результати, висновки та практичні рекомендації, представлені дисертантом, є науково виваженими та підтверджені результатами проведеного дослідження.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Метою дисертаційної роботи було підвищення ефективності діагностики РА за наявності ЦС шляхом вивчення патогенетичної ролі CGRP. Поставлену мету дисертантом успішно досягнуто.

У процесі виконання дослідження здобувач продемонстрував здатність до глибокого й критичного аналізу наукової літератури, володіння навичками проведення клінічного обстеження пацієнтів із подальшою інтерпретацією отриманих результатів, а також уміння опрацьовувати та аналізувати емпіричні дані.

Результати дослідження дисертант логічно й послідовно представив у табличній, графічній та текстовій формах, чітко сформулював висновки й практичні рекомендації, що ґрунтуються на отриманих даних.

Усе це свідчить про високий рівень володіння здобувачем методологією наукових досліджень і підтверджує його готовність до наукової роботи.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення дисертаційного дослідження полягає в істотному розширенні уявлень про патогенетичні механізми та клінічні особливості перебігу РА за умов супутньої ЦС. Вперше в українській вибірці пацієнтів обґрунтовано внесок ЦС у формування варіабельності больового синдрому при РА, що не завжди корелює з активністю запального процесу. Отримані результати поглиблюють розуміння фенотипічної гетерогенності РА та дозволяють визначити ЦС і підвищений рівень пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP) як нові

патофізіологічні маркери тяжчого перебігу захворювання, функціональної декомпенсації та резистентності до стандартних протоколів терапії.

Практичне значення роботи полягає в інтеграції комплексної оцінки больового синдрому до клінічної практики ревматолога, а також упровадженням інноваційних підходів до стратифікації пацієнтів на основі наявності ЦС. Важливим досягненням є валідація та крос-культуральна адаптація україномовної версії анкети CSI, що дає змогу стандартизовано і достовірно виявляти ознаки ЦС у пацієнтів із хронічним болем. Результати дослідження підтверджують негативний вплив ЦС на клінічний перебіг РА, що дозволяє виділяти таких пацієнтів у окрему групу для проведення поглибленої діагностики та застосування персоналізованих лікувальних і реабілітаційних підходів. Крім того, виявлено важливу роль CGRP у клініко-патогенетичних механізмах РА, підвищений рівень якого асоціюється з більш високою активністю РА, зниженням функціональних можливостей та гіршим загальним станом хворих.

Враховуючи ці аспекти, отримані дані мають потенціал для вдосконалення клінічного менеджменту РА - від діагностики до індивідуалізованої фармакотерапії та реабілітації, спрямованих на зниження тягаря захворювання й покращення якості життя пацієнтів.

Практичні рекомендації, сформульовані на підставі проведеного дисертаційного дослідження, впроваджені в роботу КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради», Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету, а також використовуються у навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, що підтверджено відповідними актами впровадження.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертацій в практиці

Результати дисертації рекомендовано до використання в практичній роботі лікарів-ревматологів, сімейних лікарів, лікарів-неврологів. Також рекомендовано продовжити впровадження отриманих результатів в навчальний процес, наукову та

практичну роботу профільних кафедр закладів вищої медичної освіти України.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки тексту дисертації та наукових публікацій здобувача за допомогою програми «StrikePlagiarism.com» не виявлено фактів плагіату, самоплагіату, фабрикування чи фальсифікації даних, а також інших порушень академічної доброчесності.

Дисертаційна робота Бомбели В.О. є оригінальним науковим дослідженням. Рівень оригінальності дисертації становить 93,44 %. У виявлених випадках збігів йдеться виключно про окремі фрагменти, які співпадають з авторськими науковими публікаціями, підготовленими за матеріалами дисертації, або містять загальновживані наукові терміни й усталені формулювання з відповідними посиланнями на джерела літератури.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Бомбели Віталія Олексійовича на тему: «Центральна сенситизація у хворих на ревматоїдний артрит: клініко-патогенетичне значення» є завершеним, самостійно виконаним кваліфікаційним науковим дослідженням, яке містить нові, науково обґрунтовані результати. Отримані дані дозволяють вирішити актуальну науково-практичну задачу ревматології - підвищення ефективності діагностики РА за наявності ЦС шляхом дослідження патогенетичної ролі CGRP.

Викладені у дисертації результати, сформульовані положення та висновки мають суттєве науково-теоретичне й практичне значення для медицини.

За рівнем актуальності, наукової новизни, достовірності та практичної значущості отриманих результатів, а також за наявністю належної кількості наукових публікацій за темою, дисертація повністю відповідає вимогам, визначеним «Порядком присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженим постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року (зі змінами).

За структурою, змістом і оформленням дисертація відповідає вимогам,

визначеним наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації».

Ураховуючи викладене, Бомбела Віталій Олексійович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

професор ЗВО кафедри внутрішньої медицини №1

Вінницького національного медичного

університету ім. М.І. Пирогова

доктор медичних наук

Наталія КУЗЬМІНОВА