

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, кандидата медичних наук, доцента ЗВО кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова ХОМЕНКО Вікторії Миколаївни 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»

Ступінь актуальності обраної теми

Ревматоїдний артрит (РА) є однією з найпоширеніших хронічних аутоімунних патологій, що характеризується системним запаленням, поступовим прогресуванням і незворотним ураженням синовіальних суглобів, що з часом призводить до ерозивних змін, деформацій та функціональної втрати. За даними сучасних досліджень, РА асоціюється зі значним зниженням якості життя, зменшенням фізичної активності та тривалості життя пацієнтів порівняно з загальною популяцією. Біль у пацієнтів із РА має складну патофізіологічну природу, включаючи як периферичні, так і центральні механізми ноцицепції, що часто не корелює з активністю запалення. Зростаюча кількість даних свідчить про значну роль центральної сенситизації (ЦС) у формуванні та підтриманні хронічного больового синдрому при РА. Цей процес супроводжується посиленою реактивністю нейронів центральної нервової системи, порушенням механізмів антиноцицептивного контролю та розладом больової модуляції, що сприяє персистенції болю навіть за відсутності активного запального процесу. Одним з

важливих медіаторів ЦС вважається пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (Calcitonin gene-related peptide - CGRP), який синтезується в первинних сенсорних нейронах і опосередковує вазодилатацію, нейрогенне запалення та активацію імунних клітин, відіграючи таким чином значну роль у механізмах ноцицептивної трансмісії. CGRP також підвищує чутливість ноцицепторів, сприяє периферичній сенситизації й виступає потенційною мішенню для патогенетичної терапії хронічного болю при ревматичних захворюваннях. Вивчення ЦС та ролі CGRP у пацієнтів із РА є перспективним напрямом, який відкриває нові можливості для глибшого розуміння патогенезу хронічного болю при РА та розробки ефективніших терапевтичних стратегій його подолання.

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.

Тому, дисертаційне дослідження Бомбели В.О. на тему «Центральна сенситизація у хворих на ревматоїдний артрит: клініко-патогенетичне значення» є актуальним, своєчасним, і має вагоме наукове і практичне значення.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Мета дослідження повністю відповідає обраній темі дисертаційної роботи та відображає її актуальність у контексті сучасної ревматології. Сформульовані завдання є логічним продовженням дослідницької мети, взаємопов'язані між собою та забезпечують її всебічне розкриття. Застосований комплекс методів — від соціально-демографічного аналізу до клініко-лабораторних, інструментальних обстежень і статистичного опрацювання — дозволяє отримати валідні та науково обґрунтовані результати, релевантні до поставлених цілей. Структура вибірки та обґрунтований розподіл пацієнтів на групи забезпечують репрезентативність даних за ключовими кількісними й якісними характеристиками. Методи математичної статистики, включаючи кореляційний, регресійний і дисперсійний аналіз,

відповідають сучасним науковим стандартам у медичних дослідженнях і сприяють високій достовірності отриманих результатів, що дозволяє формувати науково вивірені висновки та практичні рекомендації для клінічної практики.

Дисертантом проаналізовано 204 сучасних наукових джерел інформації, що свідчить про високий рівень обізнаності дисертанта в проблемі дослідження, вміння працювати з науковою літературою, та володіння сучасною інформацією про предмет дослідження.

Висновки дисертації повністю відповідають поставленим завданням.

Опубліковані за результатами дисертаційного дослідження статті і тези виконані на високому науковому рівні, і повністю збігаються з наведеними у дисертації результатами.

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

Наукова новизна отриманих у дисертаційному дослідженні результатів є беззаперечною та ґрунтується на вперше проведеному в українській популяції ревматологічних пацієнтів комплексному вивченні ЦС при РА. Уперше визначено поширеність ЦС серед хворих на РА та виявлено її гендерні особливості. За результатами комплексного клініко-демографічного та психометричного аналізу встановлено, що наявність ЦС асоціюється з більшою активністю захворювання, зниженням функціонального стану пацієнтів і погіршенням загального самопочуття. Виявлено достовірні кореляційні зв'язки між результатами анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory, CSI) та показниками клінічної активності РА, рівнем функціональних обмежень і суб'єктивної оцінки здоров'я пацієнтів. Уперше для цієї категорії хворих визначено рівень CGRP у плазмі крові, при цьому встановлено, що його підвищений вміст характерний саме для пацієнтів з ознаками ЦС. Наявність одночасно ЦС і високого рівня CGRP була пов'язана з менш сприятливими клінічними характеристиками, що дає підстави розглядати ці параметри як потенційні біомаркери несприятливого перебігу РА. Вперше також проаналізовано ефективність стандартної терапії залежно від

наявності ЦС та рівня CGRP, що дозволило охарактеризувати їх як предиктори недостатньої відповіді на лікування та обґрунтувати доцільність індивідуалізованого підходу до менеджменту болю при РА.

За результатами дослідження було опубліковано 14 наукових праць, зокрема, 5 статей у фахових наукових виданнях України, що входять до переліку МОН, 2 з яких індексуються в наукометричній базі Scopus, а також 9 публікацій тез у матеріалах конференцій на загальнодержавному та міжнародному рівнях.

Опубліковані наукові роботи повністю відображають основні положення дисертаційного дослідження.

***Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих
результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій,
сформульованих у дисертації***

Дисертаційне дослідження В.О. Бомбели вирізняється методологічною ґрунтовністю завдяки достатній кількості спостережень і репрезентативній вибірці, яка охоплює ключові соціально-демографічні, клінічні та гендерні характеристики пацієнтів. Застосований у дослідженні комплекс методів, який включає стандартні клінічні шкали, валідизовані інструменти для оцінки ЦС, імуноферментний аналіз (ELISA) для визначення рівня CGRP у плазмі крові, а також рандомізований підхід до формування вибірки й використання сучасних методів математичної статистики — зокрема регресійного та дисперсійного аналізу — повністю відповідає міжнародним вимогам до клініко-експериментальних досліджень, забезпечуючи високу точність, надійність та наукову відтворюваність отриманих результатів. Основні положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі є повністю обґрунтованими та повністю відповідають меті та завданням дослідження.

Отже, отримані результати, висновки та практичні рекомендації, сформульовані дисертантом, є науково обґрунтованими і підтверджуються результатами проведеного дослідження.

Рівень виконання поставленого наукового завдання,

оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Метою дисертаційного дослідження було вдосконалення діагностики РА за наявності ЦС шляхом вивчення патогенетичної ролі CGRP. Дисертант успішно досяг цієї мети.

У процесі виконання роботи здобувач продемонстрував вміння глибоко аналізувати наукову літературу, проводити клінічні обстеження пацієнтів і інтерпретувати отримані дані, а також обробляти та аналізувати дослідницькі матеріали. Дисертант ефективно представив результати дослідження в табличній, графічній та текстовій формах і чітко сформулював висновки та практичні рекомендації на основі отриманих даних.

Це свідчить про високий рівень володіння дисертантом методологією наукових досліджень.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення результатів дослідження полягає в розширенні та поглибленні знань про патогенез і клінічні особливості РА за наявності ЦС. Зокрема, було визначено вплив ЦС на клінічний перебіг захворювання, функціональну здатність та загальний стан здоров'я пацієнтів, а також встановлено роль ЦС і CGRP як предикторів гіршого перебігу РА та резистентності до терапії.

Практичне значення дисертаційного дослідження полягає в удосконаленні підходів до діагностики больового синдрому у пацієнтів із РА, з урахуванням клінічних і біохімічних факторів, що впливають на тяжкість захворювання. Важливим досягненням є переклад на українську мову, валідизація та крос-культуральна адаптація анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory – CSI), що сприяє ефективнішій ідентифікації ЦС в україномовній популяції.

Дослідження також підтвердило негативний вплив ЦС на клінічний перебіг РА, що дозволяє виділяти таких пацієнтів у окрему групу для проведення поглибленого обстеження та застосування персоналізованих лікувальних і реабілітаційних підходів. Крім того, виявлено важливу роль CGRP у клініко-патогенетичних механізмах РА, що відкриває нові можливості для покращення

діагностики, терапії та реабілітації, а також для зменшення терапевтичної резистентності при цьому захворюванні.

Практичні рекомендації за результатами дисертаційного дослідження використовуються у практиці спеціалістів КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради», Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету, а також у навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, що підтверджується відповідними актами впровадження.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційного дослідження рекомендовано до впровадження в практичну діяльність лікарів-ревматологів, сімейних лікарів та лікарів-неврологів. Окрім того, рекомендується продовжити впровадження отриманих результатів у навчальний процес, а також у наукову та практичну діяльність профільних кафедр медичних вузів України.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки тексту дисертації та наукових публікацій здобувача за допомогою програми «StrikePlagiarism.com» не виявлено жодних проявів плагіату, самоплагіату, фабрикування чи фальсифікації даних, а також інших порушень академічної доброчесності. Дисертація Бомбели В.О. є оригінальною роботою (рівень оригінальності – 93,44 %), в тексті якої зафіксовано лише незначні збіги з результатами власних досліджень, опублікованих у наукових статтях, що є частиною дисертаційного дослідження, а також загальноновживаними термінами та фразами з відповідними посиланнями на джерела наукової літератури.

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 самостійним кваліфікаційним дослідженням, що містить нові науково обґрунтовані результати. Отримані дані дають змогу вирішити актуальну науково-практичну задачу сучасної ревматології – підвищення ефективності діагностики РА за наявності ЦС шляхом вивчення патогенетичної ролі CGRP. Результати, положення та висновки, представлені у дисертації, мають вагомe теоретичне та практичне значення для клінічної медицини.

За актуальністю, науковою новизною, достовірністю і важливістю отриманих результатів, опублікованими науковими працями дисертація повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою КМУ № 44 від 12 січня 2022 р. зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 341 від 21 березня 2022 р., № 502 від 19 травня 2023 р. та № 507 від 3 травня 2024 р. За оформленням дисертація повністю відповідає наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації».

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

Рецензент:

**кандидат медичних наук, доцент,
доцент ЗВО кафедри внутрішньої медицини №1
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова**

Вікторія ХОМЕНКО