

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, ректора ЗВО
Івано-Франківського національного медичного університету**

ЯЦИШИНА Романа Івановича

**на дисертацію аспіранта кафедри внутрішньої медицини №1
Вінницького національного медичного університету 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) залишається однією з ключових проблем сучасної ревматології через високу поширеність (до 1,4%) і тенденцію до зростання частоти захворювання протягом останніх десятиліть.

Процес діагностики РА є складним, що зумовлено широкою варіативністю патогенетичних механізмів, різноманітністю клінічних проявів, відсутністю специфічних діагностичних маркерів, високим рівнем супутньої патології та значною кількістю факторів, які впливають на перебіг і симптоматику захворювання.

У сучасній науковій літературі зростає інтерес до дослідження патогенетичних механізмів хронічного болю при РА. Поряд із класичними ноцицептивним і нейропатичним механізмами, особливу увагу привертає феномен центральної сенситизації (ЦС), яка спричиняє посилене або тривале

відчуття болю навіть після зникнення активного запального процесу. У пацієнтів із РА ЦС може суттєво впливати на клінічну картину, оскільки інтенсивність болю часто не відповідає об'єктивним ознакам активності хвороби. Це ускладнює визначення домінуючого механізму болю, знижує ефективність стандартного протизапального лікування та погіршує якість життя хворих.

Окремий науковий інтерес становить вивчення ролі пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP) — нейропептиду, який бере участь у передачі больових сигналів і нейроімунній регуляції. Підвищення рівня CGRP асоціюється з вираженістю больового синдрому та розвитком ЦС. У пацієнтів із РА цей показник може слугувати не лише індикатором запальної активності, а й маркером залучення центральних механізмів до формування хронічного болю. Отже, визначення рівня CGRP є перспективним напрямом як для глибшого розуміння патофізіології болю при РА, так і як потенційний діагностичний і прогностичний маркер.

Попри значну увагу до проблеми ЦС у світовій науці, в Україні ці питання при РА досліджено недостатньо. Зокрема, маловивченим залишається роль CGRP у патогенезі хронічного болю при РА. Це підкреслює актуальність дослідження, спрямованого на розширення уявлень про механізми ЦС та пошук нових підходів до діагностики і лікування болю у хворих на РА.

Тому, дисертаційна робота Бомбели Віталія Олексійовича на тему «Центральна сенситизація у хворих на ревматоїдний артрит: клініко-патогенетичне значення» є надзвичайно своєчасною та актуальною. Вона спрямована на вирішення важливої проблеми сучасної ревматології — удосконалення діагностики РА з урахуванням наявності ЦС шляхом вивчення патогенетичної ролі CGRP.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційне дослідження виконане на високому науковому та методичному рівні, що підтверджується ґрунтовним аналізом сучасної наукової літератури, чітким формулюванням актуальної мети, відповідним визначенням конкретних дослідницьких завдань, коректним вибором методів дослідження, достатнім обсягом отриманого емпіричного матеріалу, а також ретельною статистичною та аналітичною обробкою результатів. Проведене узагальнення та інтерпретація отриманих даних засвідчують високий рівень наукової підготовки здобувача. Основні висновки роботи є логічним підсумком проведеного дослідження та відображають його наукову новизну й практичну значущість.

Наукові публікації, підготовлені здобувачем за темою дисертації, пройшли належні етапи наукової експертизи, відповідають чинним вимогам до фахових видань, а також опубліковані в профільних наукових журналах України і в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

Таким чином, дисертаційна робота Бомбели Віталія Олексійовича виконана на належному науковому та методологічному рівні та відповідає всім вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

Новизна наукових результатів, отриманих дисертантом, не викликає сумнівів. Уперше встановлено поширеність ЦС у пацієнтів із РА в українській когорті, а також виявлено її гендерні особливості.

На основі комплексного аналізу дисертантом визначено асоціацію між наявністю ЦС та підвищеною активністю РА, погіршеними функціональними можливостями й загальним станом здоров'я пацієнтів. Виявлено кореляційні зв'язки між показниками анкети центральної сенситизації (CSI) та

показниками активності захворювання, функціональних можливостей і загального стану здоров'я хворих.

Уперше проведено дослідження рівня нейропептиду CGRP у плазмі крові пацієнтів із РА за наявності ЦС. Встановлено, що ЦС супроводжується підвищенням рівня CGRP. Пацієнти з ЦС і підвищеним вмістом CGRP характеризуються вищою активністю захворювання, зниженими функціональними можливостями та гіршим загальним станом здоров'я. Це дозволяє розглядати ЦС та CGRP як потенційні маркери несприятливого перебігу РА.

Також уперше проведено аналіз ефективності лікування РА з урахуванням наявності ЦС і рівня CGRP, що дало змогу оцінити їхню прогностичну цінність як предикторів відповіді на стандартну фармакотерапію.

Результати дослідження висвітлено у 14 наукових публікаціях, зокрема у 5 статтях, опублікованих у фахових виданнях, включених до переліку МОН України, дві з яких індексуються у наукометричній базі Scopus, а також у 9 тезах доповідей, представлених на загальнодержавних і міжнародних науково-практичних конференціях. Опубліковані роботи повною мірою відображають основні положення дисертаційного дослідження.

Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації 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 належну кількісну та якісну репрезентативність дослідної вибірки. У дослідженні застосовано широкий спектр валідованих і надійних методик, які визнані у міжнародній науковій спільноті, проведено коректну рандомізацію досліджуваних груп і використано сучасні методи статистичного та математичного аналізу даних.

Основні положення, висновки та практичні рекомендації, викладені в дисертаційній роботі, повністю відповідають отриманим результатам.

Отже, результати дослідження, сформульовані висновки та запропоновані практичні рекомендації є науково виваженими, аргументованими та підтверджуються отриманими емпіричними даними.

Рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

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

У процесі виконання дослідження здобувач продемонстрував здатність до всебічного аналізу наукової літератури, належного проведення клінічного обстеження пацієнтів та грамотної інтерпретації отриманих результатів. Дисертант впевнено володіє навичками статистичної обробки й аналізу наукових даних.

Результати дослідження подано в наочній формі — у вигляді таблиць, графіків і текстового опису. На їх основі чітко сформульовано обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Усе це свідчить про високий рівень володіння дисертантом методологічними засадами наукових досліджень.

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Теоретичне значення отриманих результатів полягає в розширенні та поглибленні наукових уявлень про патогенез і клінічні особливості перебігу РА за наявності ЦС. У дослідженні обґрунтовано вплив ЦС на клінічний перебіг основного захворювання, функціональні можливості та загальний стан здоров'я пацієнтів. Вперше доведено значення ЦС і нейропептиду CGRP

як потенційних предикторів тяжкого клінічного перебігу та резистентності до терапії РА.

Практична значущість дисертаційної роботи полягає в удосконаленні підходів до діагностики больового синдрому у пацієнтів із РА з урахуванням клінічних і біохімічних маркерів, що дозволяють прогнозувати тяжкість перебігу захворювання. Важливим практичним досягненням є проведена автором валідація та крос-культуральна адаптація україномовної версії анкети Central Sensitization Inventory (CSI), що сприяє ідентифікації симптомів пов'язаних із ЦС.

У межах дослідження також встановлено негативний вплив ЦС на перебіг РА, що дозволяє виділяти таких пацієнтів в окрему клінічну групу для поглибленої діагностики та індивідуалізованого підходу до лікування і реабілітації. Визначення ролі CGRP у патогенетичних механізмах РА відкриває нові перспективи для підвищення ефективності лікування, індивідуалізації діагностично-лікувальних стратегій і зниження рівня терапевтичної резистентності.

Практичні рекомендації, розроблені за результатами дисертаційного дослідження, впроваджено у діяльність фахівців КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради», Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету, а також у навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.

Дисертаційна робота складається із 223 сторінок друкованого тексту, з яких основний зміст займає 181 сторінку. Структурно робота містить вступ, аналітичний огляд літератури, розділ з описом загальної характеристики обстежених пацієнтів і методів дослідження, чотири розділи з викладом результатів власних досліджень, підсумковий розділ із аналізом та

узагальненням отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та два додатки.

Ілюстративний матеріал представлений належним чином і включає 36 таблиць та 25 рисунків. Бібліографія налічує 204 наукових джерела, з яких 193 — іноземні, що свідчить про широке залучення сучасних світових наукових даних.

Дисертаційна робота написана грамотно, з дотриманням логіки викладу та наукової аргументації. Автор чітко формулює положення, використовує доступні формулювання й демонструє вміння логічно вибудовувати наукову думку. У роботі ґрунтовно обґрунтовано актуальність теми, визначено мету, завдання дослідження, об'єкт і предмет, висвітлено наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів.

У вступі автор переконливо обґрунтовує вибір тематики, її зв'язок із науковими програмами та актуальними питаннями сучасної ревматології. Сформульовано чіткі завдання дослідження, наведено відомості щодо наукової новизни, апробації результатів на наукових форумах, а також фактів впровадження основних положень у практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів.

«Огляд літератури» у дисертаційній роботі засвідчує високий рівень обізнаності автора з сучасним станом проблематики. Він побудований на аналізі значного обсягу наукових джерел (204 джерела, з яких 193 — іноземною мовою), що свідчить про вміння дисертанта критично осмислювати, узагальнювати та систематизувати наукову інформацію. У цьому розділі висвітлено ключові аспекти патогенезу та клінічного перебігу РА, особливості ЦС, а також роль нейропептиду CGRP в механізмах розвитку захворювання. Наприкінці розділу представлено узагальнення аналізованих даних, окреслено нерозв'язані питання та логічно обґрунтовано необхідність проведення власного дослідження.

У розділі «Матеріали та методи дослідження. Клінічна характеристика обстежених хворих» автор чітко виклав дизайн дослідження,

охарактеризував вибірку, навів критерії включення та виключення пацієнтів, а також детально описав використані клінічні, лабораторні та інструментальні методики. Окрема увага приділена опису застосованих статистичних методів аналізу, що відповідають сучасним науковим стандартам і забезпечують достовірність отриманих результатів.

Окремий інтерес викликає третій розділ дисертації, присвячений перекладу, крос-культурній адаптації та валідизації україномовної версії анкети Central Sensitization Inventory (CSI). У ньому автор послідовно описав етапи перекладу й адаптації опитувальника, охарактеризував вибірку пацієнтів, які брали участь у процесі валідації, та навів результати перевірки психометричних властивостей інструменту. Оцінка показників внутрішньої узгодженості, надійності та відтворюваності підтвердила високі статистичні характеристики україномовної версії CSI (альфа-Кронбаха – 0,914; внутрішньокласовий коефіцієнт кореляції – 0,914; коефіцієнт кореляції Спірмена при повторному тестуванні – 0,976; $p < 0,01$). Це дозволяє рекомендувати даний інструмент для використання у клінічній практиці на території України.

Розділ завершується узагальненням отриманих результатів валідизації анкети та практичними рекомендаціями щодо її застосування для виявлення симптомів ЦС у пацієнтів із РА.

У розділі 4 «Особливості ревматоїдного артриту у хворих з центральною сенситизацією» автор всебічно аналізує перебіг РА у пацієнтів із наявністю ЦС, акцентуючи на порівняльному аспекті та доводячи істотний вплив ЦС на клінічну картину захворювання.

Спершу розглянуто поширеність та клінічні прояви ЦС у пацієнтів з РА. Проведений аналіз дозволив встановити, що ЦС (визначена як ≥ 40 балів за анкетною CSI) виявляється у 36,9 % хворих. Це свідчить про значну частку пацієнтів із ознаками даного феномену серед осіб із РА, що обґрунтовує доцільність подальшого вивчення впливу ЦС на клінічні характеристики захворювання.

Далі було здійснено аналіз клінічних особливостей перебігу РА залежно від наявності ЦС. Автором встановлено, що пацієнти з ознаками ЦС мали значуще вищі показники активності захворювання, гірші оцінки функціонального стану і загального стану здоров'я, порівняно з тими, у кого ЦС не виявлено. Таким чином, присутність ЦС асоціюється з тяжчим клінічним перебігом РА, що підтверджує її роль як негативного модифікуючого фактора.

Завершує розділ аналіз взаємозв'язків між рівнем ЦС (за анкетною CSI) та демографічними та хворобо-специфічними показниками РА. Отримані дані свідчать про наявність статистично значущих позитивних кореляційних зв'язків між балами за CSI та віком пацієнтів, тривалістю захворювання, рівнями активності РА за шкалами DAS-28, SDAI, CDAI, оцінками загального стану здоров'я з боку як пацієнта, так і лікаря, а також рівнем функціональних обмежень за HAQ. Виявлені зв'язки дозволили зробити висновок, що ЦС асоціюється з тривалішим і активнішим перебігом РА, гіршими функціональними можливостями та загальним станом здоров'я. Це обґрунтовує розгляд ЦС як потенційного предиктора високої активності, швидкого прогресування хвороби та втрати функціональної здатності у пацієнтів з РА.

У розділі 5 «Клініко-діагностичне значення пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, у хворих на ревматоїдний артрит. Зв'язок з центральною сенситизацією» представлено результати дослідження рівнів CGRP у плазмі крові пацієнтів із РА та проаналізовано його взаємозв'язки з клінічними характеристиками захворювання, функціональною здатністю та загальним станом здоров'я.

На початковому етапі було досліджено середній рівень CGRP у плазмі крові хворих на РА, який становив $84,7 \pm 32,8$ пг/мл. При цьому в осіб із ЦС рівень CGRP був достовірно вищим, ніж у пацієнтів без ознак ЦС ($101,3 \pm 35,4$ пг/мл проти $74,3 \pm 26,4$ пг/мл; $p < 0,01$). Подальший кореляційний аналіз дозволив виявити низку статистично значущих асоціацій між вмістом CGRP

та клініко-демографічними параметрами. Було встановлено слабкі позитивні кореляції з віком, тривалістю захворювання та загальною оцінкою стану здоров'я з боку пацієнта й лікаря. Водночас кореляції середньої сили спостерігались із такими показниками, як активність захворювання за CDAI і SDAI, ШОЕ та функціональні можливості за HAQ. Найвищий ступінь кореляційного зв'язку виявлено між рівнем CGRP та індексом DAS-28, що підтверджує його тісний зв'язок із клінічною активністю РА.

Наступний етап дослідження був присвячений вивченню клінічної маніфестації РА залежно від рівня CGRP. З цією метою пацієнтів було розподілено на дві групи — з рівнем CGRP нижче та вище медіани (79,9 пг/мл). Аналіз показав, що хворі з підвищеним вмістом CGRP демонструють вищу активність захворювання (за індексами DAS-28, SDAI, CDAI), вищі значення ШОЕ, більш виражені функціональні порушення (за шкалою HAQ), а також гіршу оцінку загального стану здоров'я (за шкалою ВАШ). Такі результати свідчать про те, що рівень CGRP є важливим маркером тяжкості перебігу РА, а його підвищення може бути зумовлене наявністю ЦС, яка потенційно модулює фізіологічні ефекти цього нейропептиду. Встановлений взаємозв'язок підтверджує роль ЦС як одного з чинників, що сприяє формуванню клінічної картини захворювання та функціональних обмежень у пацієнтів із РА.

Розділ 6 «Ефективність лікування хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з центральною сенситизацією та пептидом, пов'язаним з геном кальцитоніну (CGRP)» присвячено вивченню впливу ЦС та рівня CGRP на ефективність стандартної терапії РА.

Аналіз результатів 12-тижневого лікування показав, що, незважаючи на загальну тенденцію до зниження активності захворювання, покращення функціонального стану та загального стану здоров'я, досягнення ремісії або низької активності хвороби не вдалося досягти у значної частки пацієнтів. Зокрема, відповідь на терапію за критеріями ACR20 спостерігалася у 63,1% випадків, ACR50 — у 29,5%, а ACR70 — лише у 3,3%. Водночас наявність

ЦС істотно знижувала ефективність лікування: у таких пацієнтів навіть після завершення курсу терапії зберігалися високі рівні активності РА, гірші показники функціональної здатності та суб'єктивної оцінки стану здоров'я порівняно з пацієнтами без ЦС. Це свідчить про необхідність персоналізованого підходу до вибору терапії з обов'язковим урахуванням рівня ЦС. Особливо це актуально для хворих із вираженими проявами ЦС, які демонструють значно нижчі шанси на терапевтичну відповідь: лише 21,7% таких пацієнтів досягають ACR20, порівняно з 72,7% серед пацієнтів без ЦС, а відповідність критеріям ACR50 спостерігається лише у 4,3% випадків проти 35,4%. Отже, високий рівень ЦС асоціюється з ускладненою відповіддю на лікування та підвищеним ризиком збереження високої активності хвороби.

У подальшому аналізі було досліджено, як рівень CGRP впливає на терапевтичну відповідь у пацієнтів із РА. Виявлено, що вищі концентрації CGRP у плазмі крові асоціюються з менш сприятливими результатами лікування: у таких хворих відзначено збереження вищих рівнів запального процесу, клінічної активності захворювання, гірші функціональні можливості та загальний стан здоров'я після завершення терапії. Крім того, поєднання ЦС з підвищеним рівнем CGRP супроводжувалося особливо несприятливим клінічним профілем, включаючи стійко високу активність РА та відсутність належної терапевтичної відповіді. Ці результати підкреслюють роль CGRP як потенційного біомаркера прогнозу ефективності лікування та підтверджують значущість впливу нощипластичних механізмів у патогенезі резистентного перебігу РА.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор здійснює ґрунтовний аналіз отриманих даних, порівнюючи їх із результатами попередніх досліджень, представлених у науковій літературі. Завдяки цьому розділ дозволяє чітко окреслити методологічні підходи, обсяг і характер проведеної наукової роботи, а також дає цілісне уявлення про досягнуті результати.

Сформульовані висновки є чіткими й аргументованими, безпосередньо відповідають поставленим завданням дослідження та ґрунтуються на власних емпіричних даних автора. Вони підкреслюють клінічну значущість врахування феномену ЦС та рівня CGRP при оцінці перебігу РА, функціонального стану пацієнтів і загального рівня їх здоров'я.

Практичні рекомендації відзначаються чіткістю, зрозумілою формою викладу та придатністю для впровадження в клінічну практику.

Дисертаційна робота виконана на високому мовному рівні, із дотриманням норм наукового стилю та відповідної термінології.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації 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.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Під час аналізу змісту та оформлення дисертації виявлено лише поодинокі орфографічні недоліки, які не мають суттєвого характеру й жодним чином не впливають на високий науково-методичний рівень роботи, її теоретичну та практичну значущість, новизну, основні положення та сформульовані висновки.

Після аналізу дисертаційної роботи в якості дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні питання:

1. У вашому дослідженні встановлено, що наявність ЦС у хворих на РА пов'язана з гіршою відповіддю на стандартну терапію. Чи розглядали ви можливість включення до терапевтичної стратегії засобів, спрямованих саме

на нейромодуляцію чи полегшення ЦС, і які з них, на вашу думку, могли б бути ефективними для цієї когорти пацієнтів?

2. Чим Ви можете пояснити відмінності отриманої відповіді на лікування РА у пацієнтів з різними рівнями CGRP?

3. На Вашу думку, чи можуть пацієнти з поєднаними ознаками ЦС та підвищеним рівнем CGRP становити окрему фенотипову групу РА, яка потребує специфічного підходу до лікування?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Під час виконання дисертаційного дослідження та написання роботи автор дотримувався принципів академічної доброчесності. Рукопис дисертації Бомбели В. О. на тему «Центральна сенситизація у хворих на ревматоїдний артрит: клініко-патогенетичне значення» було перевірено на наявність плагіату за допомогою програми «StrikePlagiarism». Рівень оригінальності тексту склав 93,44%. Виявлені збіги стосуються лише власних наукових публікацій автора, спеціалізованої термінології, бібліографічних посилань і загальноновживаних формулювань.

Висновок

Дисертаційна робота Бомбели Віталія Олексійовича на тему «Центральна сенситизація у хворих на ревматоїдний артрит: клініко-патогенетичне значення», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеним науковим дослідженням, у якому представлено нові, науково обґрунтовані результати, отримані автором самостійно. Робота присвячена вирішенню важливої науково-практичної проблеми — підвищенню ефективності діагностики РА за наявності ЦС шляхом дослідження патогенетичної ролі CGRP.

Отримані результати мають вагоме значення для клінічної практики й сучасної медичної науки, а їх достовірність підтверджується відповідними документами, що засвідчують проведення досліджень. За змістом,

актуальністю, науковою новизною, обґрунтованістю основних положень і висновків, теоретичною та практичною цінністю, 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 Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 (із подальшими змінами, внесеними постановами КМУ № 341 від 21.03.2022, № 502 від 19.05.2023 та № 507 від 03.05.2024). Окрім того, робота оформлена відповідно до вимог наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

**ректор ЗВО Івано-Франківського
національного медичного університету
доктор медичних наук, професор**

Роман ЯЦИШИН