

ВІДГУК

**офіційного опонента, заслуженого діяча науки і техніки України,
доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри внутрішньої
медицини №2 Тернопільського національного медичного університету**

імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

СМІЯН Світлани Іванівни

**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 основних проблем сучасної ревматології через високу поширеність (до 1,4%) і тенденцію до зростання захворюваності. Діагностика РА є складною через різноманітність патогенетичних механізмів, клінічних проявів, відсутність специфічних маркерів, часту супутню патологію та численні чинники, що впливають на перебіг хвороби.

Значна увага в науковій літературі приділяється вивченню хронічного болю при РА. Окрім класичних ноцицептивного та нейропатичного механізмів, важливу роль відіграє центральна сенситизація (ЦС) — стан, за якого біль зберігається або посилюється навіть після зникнення запалення. У

таких пацієнтів інтенсивність болю часто не відповідає клінічній активності хвороби, що ускладнює вибір терапії та знижує ефективність стандартного лікування.

Окремий інтерес становить пептид, пов'язаний із геном кальцитоніну (CGRP) — нейропептид, залучений у передачу больових сигналів і нейроімунну регуляцію. Підвищений рівень CGRP корелює з вираженістю болю та розвитком ЦС, і може слугувати як маркером запальної активності, так і участі центральних механізмів у формуванні хронічного болю при РА.

Таким чином, визначення рівня CGRP є перспективним напрямом для поглиблення знань про патофізіологію болю при РА, а також потенційним діагностичним і прогностичним інструментом.

Попри зростаючу увагу до проблеми ЦС у світовій науці, в Україні ці аспекти, зокрема роль CGRP у патогенезі хронічного болю при РА, досліджені недостатньо. Це зумовлює актуальність дисертаційної роботи Віталія Олексійовича Бомбели на тему: «Центральна сенситизація у хворих на ревматоїдний артрит: клініко-патогенетичне значення», яка спрямована на вдосконалення діагностики та підходів до лікування болю при РА з урахуванням наявності ЦС шляхом вивчення патогенетичної ролі CGRP.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційне дослідження вирізняється високим науковим і методологічним рівнем виконання. Це підтверджується глибоким аналізом сучасної наукової літератури, чітким формулюванням мети та завдань дослідження, обґрунтованим вибором використаних методів, значним обсягом отриманих даних, а також коректною статистичною та аналітичною обробкою результатів. Узагальнення та інтерпретація матеріалів свідчать про високий рівень наукової підготовки здобувача. Висновки є логічним підсумком дослідження, демонструють його наукову новизну та 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.

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом наукових досліджень кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, що підтверджує її значущість та відповідність пріоритетним напрямам медичних досліджень.

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

Одержані дисертантом наукові результати мають безсумнівну новизну. Уперше визначено поширеність ЦС у хворих на РА в українській популяції, а також виявлено її гендерні особливості.

На основі всебічного аналізу встановлено зв'язок між наявністю ЦС і вищою активністю РА, погіршенням функціональної здатності та загального стану здоров'я пацієнтів. Виявлено достовірні кореляції між результатами анкети CSI та показниками активності захворювання, функціонального стану і загального здоров'я пацієнтів.

Уперше проведено дослідження вмісту нейропептиду CGRP у плазмі крові пацієнтів із РА за наявності ЦС. Встановлено, що ЦС супроводжується зростанням рівня CGRP. Особи з ЦС і підвищеним CGRP мають вищу активність захворювання, обтяжені функціональні можливості й гірший загальний стан здоров'я, що дозволяє розглядати ці показники як потенційні маркери несприятливого перебігу РА.

Також уперше здійснено аналіз ефективності стандартного лікування РА з урахуванням ЦС і рівня CGRP, що дало можливість оцінити їхню прогностичну значущість як предикторів відповіді на терапію.

Результати дослідження оприлюднено в 14 наукових публікаціях, зокрема у 5 статтях у фахових виданнях, що входять до переліку МОН України, дві з яких індексуються в базі Scopus, а також у 9 тезах,

представлених на національних і міжнародних науково-практичних конференціях. Усі публікації відображають основні положення дисертаційної роботи.

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

Результати дисертаційного дослідження Бомбели В.О. ґрунтуються на аналізі достатньої кількості клінічних спостережень, що забезпечує належну якісну та кількісну репрезентативність вибірки. У роботі застосовано широкий набір визнаних, валідованих і надійних методик, схвалених міжнародною науковою спільнотою. Проведено обґрунтовану рандомізацію досліджуваних груп, а також використано сучасні засоби статистичного та математичного аналізу.

Основні положення, висновки та практичні рекомендації, наведені в дисертації, повністю узгоджуються з отриманими результатами.

Таким чином, зроблені висновки та запропоновані рекомендації мають наукову обґрунтованість, є переконливими та підтверджені емпіричними даними.

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

Метою дисертаційного дослідження було підвищення діагностичної ефективності РА в умовах наявності ЦС шляхом дослідження патогенетичного значення нейропептиду CGRP. Зазначена мета була успішно реалізована.

У ході дослідження здобувач продемонстрував здатність до глибокого аналізу наукової літератури, професійного проведення клінічних обстежень пацієнтів і коректного тлумачення отриманих даних. Дисертант володіє сучасними навичками статистичної обробки та аналізу дослідницьких результатів.

Отримані дані представлені у зручному для сприйняття вигляді — через таблиці, графіки та докладний текстовий опис. На основі проведеного аналізу сформульовано чіткі, аргументовані висновки та практичні рекомендації.

Загалом, це свідчить про високий рівень володіння дисертантом методологією проведення наукових досліджень.

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Теоретичне значення результатів дисертаційного дослідження полягає в поглибленні наукових уявлень про механізми розвитку та клінічні особливості перебігу РА за умов наявності ЦС. У роботі обґрунтовано вплив ЦС на перебіг основного захворювання, функціональний стан і загальне самопочуття пацієнтів. Уперше доведено, що ЦС і нейропептид CGRP можуть виступати потенційними предикторами тяжкого перебігу РА та зниженого ефекту від терапії.

Практична цінність дисертації полягає в удосконаленні діагностичних підходів до оцінки больового синдрому у хворих на РА з урахуванням клінічних та біохімічних маркерів, що дозволяє прогнозувати тяжкість хвороби. Одним із важливих прикладних результатів є проведена автором валідація та крос-культуральна адаптація україномовної версії анкети Central Sensitization Inventory (CSI), яка сприяє ефективному виявленню симптомів, пов'язаних із ЦС.

У межах дослідження встановлено, що ЦС негативно впливає на перебіг РА, що дає підстави виокремлювати таких пацієнтів в окрему клінічну групу для більш глибокого обстеження та індивідуалізованого підбору терапевтичних і реабілітаційних заходів. Визначення участі CGRP у патогенезі РА відкриває нові можливості для покращення результатів лікування, персоналізації підходів до діагностики й терапії та зниження терапевтичної резистентності.

Розроблені практичні рекомендації впроваджено у діяльність лікарів КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова», Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету, а також у навчальний процес кафедри 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 написана на 223 сторінках друкованого тексту, з яких 181 сторінка присвячена основному змісту. Структура дослідження включає: вступ, огляд літератури, розділ із характеристикою пацієнтів і методів дослідження, чотири розділи з описом власних результатів, підсумковий розділ з аналізом і узагальненням, а також висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та два додатки.

Ілюстративний супровід роботи представлений достатньо інформативно — включає 36 таблиць і 25 рисунків. До бібліографії включено 204 джерела, серед яких 193 — іноземні, що свідчить про активне використання сучасної міжнародної наукової літератури.

Робота написана грамотно, з дотриманням логічної послідовності викладу та наукової аргументації. Автор чітко та доступно формулює думки, демонструє здатність до логічного структурування наукового матеріалу. У дисертації детально обґрунтовано актуальність обраної теми, визначено мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, а також розкрито наукову новизну та практичне значення результатів.

У вступній частині автор переконливо пояснює вибір теми, її зв'язок із науковими програмами та актуальними питаннями ревматології. Сформульовано конкретні завдання дослідження, наведено інформацію щодо апробації результатів на наукових конференціях і про впровадження основних положень у діяльність медичних установ.

Розділ «Огляд літератури» демонструє глибоке розуміння автором сучасного стану досліджуваної проблеми. Він базується на аналізі значної кількості наукових джерел (в загальній кількості — 204, з яких 193 — іноземні), що свідчить про здатність дисертанта критично осмислювати, узагальнювати та систематизувати наукову інформацію. У розділі розкрито ключові аспекти щодо епідеміології, етіопатогенетичних механізмів, клініко-діагностичних особливостей РА, ролі ЦС та нейропептиду CGRP у розвитку захворювання. Наприкінці подано узагальнення аналізованих даних, окреслено наявні прогалини знань і логічно обґрунтовано доцільність проведення власного дослідження.

У розділі «Матеріали та методи дослідження. Клінічна характеристика обстежених хворих» чітко викладено дизайн дослідження, описано вибірку, наведено критерії включення та виключення, а також детально охарактеризовано клінічні, лабораторні та інструментальні методи. Окрема увага приділена статистичному аналізу, що виконаний відповідно до сучасних вимог і забезпечує надійність отриманих результатів.

У третьому розділі «Переклад, крос-культуральна адаптація і валідизація анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory)» автор послідовно описав усі етапи перекладу, валідизації та крос-культуральної адаптації, охарактеризував вибірку пацієнтів для проведення методики та навів результати перевірки психометричних характеристик. Отримані показники внутрішньої узгодженості (альфа-Кронбаха — 0,914), надійності (внутрішньокласовий коефіцієнт кореляції — 0,914) та відтворюваності (коефіцієнт кореляції Спірмена — 0,976; $p < 0,01$) свідчать про високі статистичні властивості україномовної версії CSI, що дозволяє рекомендувати її для клінічного застосування в Україні.

Розділ завершується узагальненням результатів валідизації та практичними рекомендаціями щодо використання анкети CSI для виявлення симптомів ЦС у хворих на РА.

У розділі 4 «Особливості ревматоїдного артриту у хворих з центральною сенситизацією» автор досліджує вплив ЦС на клінічний перебіг РА, акцентуючи на порівняльному аналізі.

Встановлено, що ЦС (≥ 40 балів за CSI) виявляється у 36,9 % пацієнтів із РА, що свідчить про її значну поширеність та обґрунтовує подальше вивчення. Пацієнти з ЦС мали вищі показники активності захворювання, гірші оцінки функціонального стану й загального здоров'я порівняно з тими, у кого ЦС не виявлено. Це підтверджує її роль як несприятливого чинника перебігу РА.

Також виявлено значущі позитивні кореляції між балами за CSI та віком, тривалістю хвороби, показниками активності (DAS28, SDAI, CDAI), загального стану здоров'я (за оцінками пацієнта і лікаря) та функціональних обмежень (HAQ). Таким чином було встановлено, що ЦС асоціюється з тривалішим, активнішим перебігом РА та погіршенням функціонального стану, що дозволяє розглядати її як можливий предиктор тяжкого перебігу захворювання.

Розділ 5 «Клініко-діагностичне значення пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, у хворих на ревматоїдний артрит. Зв'язок з центральною сенситизацією» демонструє результати дослідження рівнів CGRP у плазмі крові пацієнтів з РА та їхній зв'язок із клінічними характеристиками, функціональними можливостями та загальним станом здоров'я пацієнтів.

Середній рівень CGRP у пацієнтів із РА становив $84,7 \pm 32,8$ пг/мл. В той час, як у хворих із центральною сенситизацією (ЦС) цей показник був достовірно вищим ($101,3 \pm 35,4$ пг/мл) порівняно з особами без ознак ЦС ($74,3 \pm 26,4$ пг/мл; $p < 0,01$). Кореляційний аналіз виявив наявність кореляцій між рівнем CGRP та клініко-демографічними показниками, зокрема віком, тривалістю захворювання, оцінками загального стану здоров'я, активністю РА (CDAI, SDAI, DAS-28), рівнем ШОЕ та функціональними можливостями за HAQ, що свідчить про тісний зв'язок цього нейропептиду з перебігом захворювання.

На наступному етапі пацієнтів розподілили на дві групи залежно від рівня CGRP (нижче або вище медіани — 79,9 пг/мл). У хворих з підвищеним рівнем CGRP відзначалися вища активність РА, більш виражені функціональні порушення та гірші оцінки загального стану здоров'я. Це підтверджує значення CGRP як маркера тяжкості перебігу РА. Його підвищення, ймовірно, асоційоване з наявністю ЦС, що модулює патофізіологічні процеси. Отримані дані свідчать про внесок ЦС у формування клінічної картини та функціональні обмеження у пацієнтів з РА.

Розділ 6 «Ефективність лікування хворих на ревматоїдний артрит: вплив центральної сенситизації та пептиду CGRP» присвячений вивченню ролі ЦС і рівня CGRP у відповіді на стандартну терапію РА.

Аналіз 12-тижневого лікування показав, що незважаючи на загальне покращення, ремісія або низька активність хвороби досягалися не у всіх пацієнтів: відповіді за критеріями ACR20, ACR50 і ACR70 становили 63,1%, 29,5% та 3,3% відповідно. Наявність ЦС суттєво знижувала ефективність терапії — у таких пацієнтів спостерігалися вищі рівні активності, гірші функціональні показники та загальний стан здоров'я порівняно з хворими без ЦС. Особливо низька відповідь на лікування була у пацієнтів з вираженою ЦС (ACR20 — 21,7%, ACR50 — 4,3%), що підкреслює необхідність персоналізації терапії з урахуванням ЦС.

Вищий рівень CGRP корелював з гіршими клінічними результатами, включно зі збереженням запалення, високою активністю РА та погіршенням функціонального стану. Комбінація ЦС і підвищеного CGRP асоціювалася з особливо тяжким перебігом і резистентністю до лікування, що підтверджує роль CGRP як потенційного біомаркера прогнозу терапевтичної відповіді.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» автор порівнює отримані дані з літературними відомостями, підкреслюючи клінічне значення врахування ЦС і рівня CGRP при оцінці перебігу РА та стану пацієнтів.

Висновки є чіткими, аргументованими і базуються на емпіричних даних, а практичні рекомендації — доступними для впровадження в клінічну

практику. Дисертація виконана на високому науковому рівні з дотриманням норм наукового стилю та термінології.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційного дослідження рекомендовано впроваджувати в практичну діяльність лікарів-ревматологів, сімейних лікарів та неврологів. Крім того, доцільно продовжити інтеграцію отриманих даних у навчальний процес, наукові та клінічні програми профільних кафедр закладів вищої медичної освіти України.

Щодо оформлення та змісту дисертації, під час аналізу виявлено поодинокі орфографічні помилки, які не впливають на високий науково-методичний рівень роботи, її теоретичну та практичну цінність, новизну, ключові положення та сформульовані висновки.

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

1. З огляду на результати валідизації україномовної версії анкети CSI, чи вважаєте Ви доцільним її застосування як інструменту первинного скринінгу пацієнтів із РА для виявлення феномену ЦС та прогнозування ефективності лікування?

2. Які, на Вашу думку, перспективи клінічного застосування рівня CGRP як маркера терапевтичної відповіді у пацієнтів з РА у рутинній практиці, з огляду на результати проведеного дослідження?

3. У Вашій роботі показано, що підвищений рівень CGRP у пацієнтів із РА та ЦС асоціюється з тяжчим клінічним перебігом та гіршою відповіддю на стандартну терапію. З огляду на ці результати, як ви оцінюєте перспективність використання CGRP як не лише маркера, але й потенційної цільової терапевтичної мішені при РА? Чи, на вашу думку, блокада CGRP або його рецепторів може бути ефективною саме у пацієнтів з фенотипом РА, асоційованим із ЦС?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Під час проведення дисертаційного дослідження та підготовки 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 плагіат за допомогою програми «StrikePlagiarism», що показало рівень оригінальності тексту 93,44%. Збіги виявлені переважно з власними науковими публікаціями автора, спеціалізованою термінологією, бібліографічними посиланнями та загальноприйнятими формулюваннями.

Висновок

Дисертаційна робота Бомбели Віталія Олексійовича на тему «Центральна сенситизація у хворих на ревматоїдний артрит: клініко-патогенетичне значення», представлена для здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеним науковим дослідженням, в якому наведено нові, науково обґрунтовані результати, отримані автором самостійно. Дослідження присвячене розв'язанню актуальної науково-практичної проблеми — підвищенню ефективності діагностики РА з урахуванням ЦС через вивчення патогенетичної ролі нейропептиду CGRP.

Отримані результати мають значну клінічну та наукову цінність, що підтверджується відповідними документами про проведення досліджень. За змістом, актуальністю, науковою новизною, обґрунтованістю основних положень і висновків, теоретичною та практичною значущістю 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 змінами, внесеними постановами КМУ № 341 від 21.03.2022, № 502 від 19.05.2023 та № 507 від 03.05.2024). Робота також оформлена відповідно

до вимог наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри

внутрішньої медицини №2

Тернопільського національного медичного

університету імені І.Я. Горбачевського

МОЗ України

Заслужений діяч науки і техніки України,

доктор медичних наук, професор

Світлана СМІЯН