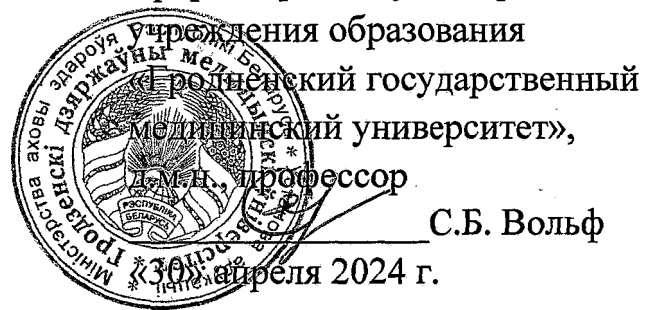


УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе



Учреждения образования
Гродненский государственный
Медицинский университет»,

Д.М.Н. профессор

С.Б. Вольф

30 апреля 2024 г.

Отзыв

опонирующей организации о научной значимости диссертации Юпато́ва Ю́рия Генна́дьевича «Эффективность и совершенствование методов диагностики и диспансерного наблюдения пациентов с вирусным гепатитом С», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представляется к защите.

Представленная на рецензию диссертационная работа относится к одному из важных разделов инфектологии, в частности, клинической гепатологии, в которой решаются актуальные задачи лабораторной диагностики и диспансеризации пациентов с хроническими поражениями печени (гепатит, цирроз) HCV-этиологии.

Решение обозначенных автором цели и задач представлено в содержании диссертационной работы, которая, согласно паспорту специальности 14.01.09 – инфекционные болезни, утвержденному Приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 15 мая 2018 г. № 125 по своей научной направленности и выводам полностью соответствует приведенной области исследований и отрасли – медицинские науки, так как объектом исследования были пациенты с хроническим гепатитом С (ХГС) и вирусным циррозом печени (ВЦП) той же этиологии, а предметом исследования стали: заболеваемость HCV-инфекцией, клиническое течение ХГС у пациентов с туберкулезом легких, эффективность противовирусной терапии ВЦП, лабораторная диагностика HCV-инфекции и диспансеризация пациентов с HCV-инфекцией.

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости.

В диссертационной работе Юпатовым Ю.Г. представлены результаты, направленные на решение конкретной научной и прикладной задач по разработке мероприятий, нацеленных на предупреждение распространения и

ликвидацию ХГС путем макроэлиминации HCV, достигнутой применением противовирусных лекарственных средств (ПЛС) в Республике Беларусь.

Юпатовым Ю.Г. представлен детальный сравнительный анализ заболеваемости различными формами ВГС-инфекции в регионах Республики Беларусь и отдельных районах Витебской области с различной численностью населения в период с 2011 по 2020 год, позволивший оценить показатели заболеваемости в указанный промежуток времени и выделить особенности эпидемического процесса по сравнению с аналогичными данными за пределами нашей страны. В частности, было показано, что в Республике Беларусь за последние 10 лет сохранялся стабильно высокий уровень заболеваемости ХГС, составивший 22,1-33,9/100 тысяч населения, что значительно превышает аналогичный показатель для большинства стран европейского региона, где по данным Европейского центра профилактики и контроля заболеваемости (ECDC) заболеваемость ХГС не превышает 3,1-8,75/100 тыс., за исключением лишь ряда стран региона Балтийского моря.

Важное научное значение имеет проведенный автором анализ генотипической структуры вируса гепатита С (ВГС) у пациентов с ХГС и ВЦП в Витебском регионе, который показал его соответствие генотипическому профилю ХГС в Европейском регионе и Республике Беларусь в целом. При этом автором было установлено, что причиной ХГС и ВЦП в 29,25-37,12% является 3-й генотип, в 91,8-93,5% представленный 3a субтипом. Диссертанту удалось установить взаимосвязь эффективности ПЛС с генотипом HCV и показать что, несмотря на высокий процент достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО, 95,3%) у пациентов с ВЦП, отсутствие эффекта при использовании ПЛС наблюдалось преимущественно у пациентов с ВЦП, вызванным 3a генотипом ВГС, и регистрировалось у 11,1% таких пациентов, что было значительно чаще, чем при ВЦП, вызванном 1b генотипом (2,1%), и не регистрировалось при других генотипах ВГС или их сочетании.

Впервые в Республике Беларусь сформирован диагностический комплект, состоящий из набора реагентов для выделения РНК ВГС в тест-системы в режиме реального времени для обнаружения РНК ВГС в биологическом материале. При разработке выделительной части комплекта для обнаружения РНК ВГС автором предложен ряд оригинальных методик, в частности, использование соли при экстракции нуклеиновых кислот, снижающее их растворимость в воде, а также замена этанола пропанолом, в котором нуклеиновые кислоты обладают значительно меньшей способностью к растворению, что обуславливает применение его меньшей концентрации. В результате проведенного дизайна олигонуклеотидных праймеров и модификации определенных сайтов был сформирован комплект, включающий прямой/обратный праймеры и зонд, которые обладали высокой

специфичностью в отношении изучаемых последовательностей ВГС. Созданная в результате проведенных исследований тест-система для обнаружения РНК ВГС на основе ПЦР с обратной транскрипцией и флуоресцентной детекцией в режиме реального времени, позволяет достигать 100% диагностической специфичности, обладает высокой чувствительностью (15 МЕ/мл), рекомендуемой Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) как с целью диагностики, так и оценки УВО при терапии ХГС.

Большой научный интерес имеют результаты исследований, впервые проведенные Ю.Г. Юпатовым при оценке влияния противотуберкулезной (ТБ) терапии на активность ХГС у пациентов с ко-инфекцией ТБ/ХГС. Автором показано, что у большинства (55,8%) серопозитивных по HCV-инфекции пациентов (7,4-8,2%) с впервые выявленным туберкулезом легких вирусная нагрузка (ВН) РНК ВГС составила от 387 до 76 280 000 МЕ/мл. При этом установлено, что однократное исследование РНК ВГС является недостаточным для исключения ХГС. Соискателем установлено, что противотуберкулезная терапия не только не оказывает отрицательного влияния на активность ВГС-инфекции у большинства пациентов с ко-инфекцией, но и приводит у 70,8% пациентов к снижению ВН, включая пациентов, получающих комбинированную противотуберкулезную терапию с использованием бедаквилина. Установлено, что использование бедаквилина в составе комбинированной противотуберкулезной терапии не приводит к токсическому поражению печени.

Конкретные научные результаты, их новизна и практическая значимость, за которые соискателю может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук.

Значение научного исследования Ю.Г. Юпатова заключается, в первую очередь, в том, что впервые в Республике Беларусь были проведены исследования, позволившие оценить эффективность диагностики и диспансеризации пациентов с ХГС и ВЦП, сочетанной ВГС-инфекцией и туберкулезом легких и предложить методы по их совершенствованию.

На основании проведенного анализа официальной статистической отчетности по заболеваемости различными формами ВГС-инфекции автором предложен доступный маркер для мониторинга качества выявления ВГС-инфекции в различных регионах по соотношению показателя заболеваемости ХГС и «носительства» анти-ВГС, позволяющий обеспечить раннее выявление пациентов с ХГС, доступ к противовирусной терапии, предупреждение формирования ВЦП, что имеет не только практическое, но социальное и экономическое значение.

Практическое значение имеет выявленная автором неравномерность областных показателей заболеваемости ХГС, различающихся в 1,8-3,4 раза

между собой и в 2,7-6 раз между областными показателями и г. Минска, наряду с чем отмечены различия в структуре нозологических форм ВГС-инфекции в областях республики, требующих анализа причин различий и разработки мероприятий по ликвидации ХГС конкретно для каждого региона.

Большое научное и практическое значение имеет впервые проведенный в Республике Беларусь анализ естественного течения ХГС и ВЦП, выявление факторов, способствующих более быстрому прогрессированию фиброза печени, отсутствие влияния генотипа вируса, ВН и биохимической активности при диагностике ХГС ($r < 0,3$; $p > 0,1$). Особое значение имеет выявленная автором при анализе естественного течения ВГС-инфекции у пациентов с ВЦП поздняя диагностика заболевания – на 4-й стадии фиброза у 35,6% пациентов, или ранние сроки прогрессирования фиброза до ВЦП в течение первых 5 лет диспансерного наблюдения (41,6%). Отмечен очень короткий средний срок формирования цирроза – 4,6 года (Ме 3 года), что указывает на необходимость изменения тактики диагностики и мониторинга заболевания.

Важное научное и практическое значение имеет сформированный диагностический комплект для диагностики ВГС-инфекции, который позволяет обнаружить РНК вируса не только в крови, но и в биопсийном материале и может использоваться как для диагностики заболевания, так и для оценки эффективности этиотропной терапии, что существенно повышает эффективность диспансеризации данной группы пациентов. Предлагаемый комплект для обнаружения РНК ВГС, обладая высокой чувствительностью и специфичностью, может быть использован в любой лаборатории, проводящей ПЦР исследования и оснащенной блочными и карусельными термоциклерами. Особую важность представляет тот факт, что результаты работы явились основанием для разработки технических условий для производства набора реагентов для одновременного выделения ДНК и РНК (выделительная часть) из биологического материала методом преципитации (ТУ ВУ 391360704.019–2020) и тест-системы для обнаружения РНК ВГС на основе ОТ-ПЦР с флюоресцентной детекцией в режиме реального времени (ТУ ВУ 391360704.003-2015, с изменениями от 04.04.2023г), проведена их регистрация в Республике Беларусь и организовано промышленное производство.

Впервые в Республике Беларусь Юпатовым Ю.Г. проведена клиническая и экономическая оценка использования экспресс-тестов на основе иммунохроматографического анализа (ИХА) для обнаружения анти-ВГС. При этом установлено, что использование экспресс-тестов имеет эквивалентную эффективность по сравнению с ИФА с диагностической чувствительностью 93,75% (ДИ=69,9-99,8) и специфичностью - 100% (ДИ=82,4-100%) ($AUC=0,969$, $p < 0,0001$). В результате проведенных исследований автором предложена смена тактики лабораторной диагностики ВГС-инфекции в первичном звене

здравоохранение с применением лабораторных методов, не требующих специального оборудования и подготовленного персонала, а также позволяющих избежать забора крови из вены и сократить время исследования до 20-25 минут, значительно сократить экономические затраты.

Важное научное значение имеют впервые полученные Ю.Г. Юпатовым результаты по оценке влияния противотуберкулезной терапии на активность ВГС-инфекции, позволившие установить не только отсутствие отрицательного влияния комбинированной противотуберкулезной терапии, в том числе с использованием бедаквилина, на течение ХГС у пациентов с ко-инфекцией ТБ/ХГС, но и имеющееся снижение уровня РНК ВГС у 70,8% пациентов. Автором также отмечено отсутствие различий в нарушении функций печени у пациентов с туберкулезом и ко-инфекцией ТБ/ХГС ($p > 0,05$).

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует.

Соискателем самостоятельно выполнены научные исследования, требующие высокой профессиональной и научной подготовки. Диссертационная работа Юпатова Юрия Геннадьевича выполнена на достаточном клиническом материале с применением современных методов молекулярно-биологических исследований, других высокоточных методов клинической лабораторной диагностики и статистических методов. Личный вклад соискателя составил 79%.

Полученные новые данные представлены автором в полном объеме в 14 научных работах, в том числе 4 статьях в рецензируемых журналах, соответствующих требованиям ВАК, общим объемом 2,5 авторских листа, 10 статьях, тезисах докладов и материалах конференций объемом 1,5 авторских листа (из них 4 – в иностранных журналах). Общий объем опубликованных материалов составляет 4 авторских листа.

Анализ представленной диссертационной работы и автореферата, методология ее планирования и выполнения, а также личностные качества соискателя, свидетельствуют о том, что научная квалификация Юпатова Ю.Г. полностью соответствует ученой степени кандидата медицинских наук.

Рекомендации по практическому использованию результатов диссертации.

Представленная на оппонирование диссертация Ю.Г. Юпатова имеет выраженную практическую направленность, а результаты проведенных исследований могут быть использованы при разработке клинических протоколов по диагностике ХГС, лечению и диспансерному наблюдению пациентов с ВГС-инфекцией. В частности, анализ заболеваемости и структуры нозологических форм ВГС-инфекции с оценкой соответствия ожидаемым параметрам соотношения ХГС и «носительства» анти-ВГС может служить

мониторингом качества диагностики ВГС-инфекции на разных уровнях оказания медицинской помощи и критерием необходимости принятия дополнительных мер, направленных на обучение врачей первичного звена.

Использование экспресс-тестов для обнаружения анти-ВГС в сыворотке и цельной крови методом ИХА может быть рекомендовано при диагностике отдельных случаев заболевания и проведении скринингового обследования в первичном звене медицинской помощи, что, как показано автором, является более доступным и экономически обоснованным, позволяет сократить не только финансовые, но и временные затраты.

Наличие утвержденных технических условий и регистрации в Республике Беларусь, а также налаженный промышленный выпуск позволяют рекомендовать к использованию созданный автором комплект для выявления РНК ВГС. Его применение повысит эффективность диспансеризации пациентов с ХГС, как на этапе установления диагноза, так и при оценке эффективности этиотропной терапии.

Полученные автором результаты оценки течения ХГС у пациентов с ко-инфекцией ТБ/ХГС позволяют определить тактику диспансерного наблюдения таких пациентов с обязательным динамическим наблюдением при отсутствии РНК ВГС у серопозитивных пациентов с дальнейшим мониторингом ВН ВГС. Отсутствие нарастания биохимической и вирусологической активности на фоне использования противотуберкулезных лекарственных средств, у пациентов с ко-инфекцией позволяет отложить назначение препаратов прямого противовирусного действия до завершения противотуберкулезной терапии.

Замечания по диссертации.

1. В тексте диссертации не приведены все необходимые, ранее указанные автором в перечне сокращений термины.

2. Большой объем введения, 1 и 2 глав, составивший 55 стр., увеличил общий объем диссертации более 100 стр. (без литературы).

Приведенные замечания не влияют на общее положительное мнение о качестве диссертации и о квалификации автора.

Заключение. Диссертация Юпатова Юрия Геннадьевича «Эффективность и совершенствование методов диагностики и диспансерного наблюдения пациентов с вирусным гепатитом С», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельно выполненной законченной квалификационной научно-исследовательской работой. Заключение, выводы и практические рекомендации аргументированы, соответствуют целям и задачам исследования, логически вытекают из результатов проведенного исследования. Диссертация содержит новые научно-обоснованные результаты исследований, использование которых обеспечивает решение важной научно-практической задачи – повышение качества

диагностики, лечения и диспансерного наблюдения пациентов с ХГС и ВЦП. Содержание диссертации в полной мере соответствует специальности 14.01.09 – инфекционные болезни. По фактическому содержанию, своей новизне и научно-практической значимости, результатам внедрения и апробации работа соответствует требованиям, предъявляемым ВАК Беларуси к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а соискатель достоин присуждения искомой степени.

На основании вышеизложенного и в соответствии с п.20 и п.21 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий в Республике Беларусь, утверждённого Указом Президента Республики Беларусь № 560 от 17.11.2004 г. с изменениями и дополнениями согласно Указу Президента Республики Беларусь от 02 июня 2022 г. № 190 соискатель Юпатов Ю.Г. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни за следующие научные результаты, обладающие новизной и представляющие значительную научную и практическую значимость:

- формирование комплекта для диагностики ВГС-инфекции, включающего оригинальную тест-систему на основе ПЦР с обратной транскрипцией и флуоресцентной детекцией в режиме реального времени и набор для выделения нуклеиновых кислот в биологическом материале;

- научный анализ и прогноз динамики заболеваемости ХГС, установление особенностей частоты и структуры регистрируемых нозологических форм ВГС-инфекции (ХГС, «носительство» анти-ВГС) в различных регионах Витебской области и Республики Беларусь, разработку маркера мониторинга качества выявления ВГС-инфекции по соотношению показателя заболеваемости ХГС и «носительства» анти-ВГС;

- обоснование и внедрение в первичном звене здравоохранения методов ранней диагностики ВГС инфекции с использованием экономически выгодных экспресс-тестов для обнаружения антител к ВГС в сыворотке и цельной крови;

- установление особенности течения ХГС у пациентов с туберкулезом легких и влияния проводимой противотуберкулезной терапии на частоту элиминации HCV;

- разработку мер, направленных на повышения эффективности диагностики и диспансеризации пациентов с ВГС.

Доклад соискателя заслушан. Отзыв рассмотрен на заседании научного межкафедрального собрания с участием сотрудников кафедр: инфекционных болезней, 2-й кафедры внутренних болезней, общей врачебной практики и поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и иммунологии учреждения здравоохранения «Гродненский государственный

медицинский университет» 30 апреля 2024 г., протокол №9 на основании приказа №179 от 24.04.2024.


Всего на заседании научного собрания присутствовало 19 человек, из них имели ученую степень 14 человек (доктора медицинских наук – 7, кандидата медицинских наук – 7, без степени – 5). В голосовании приняли участие 12 человек, имеющих ученую степень. Проголосовало «за» – 12 человек, «против» – нет, «воздержалось» – нет.

Решение об утверждении отзыва оппонировающей организации принято в ходе открытого голосования единогласно; в голосовании участвовали члены научного собрания, имеющие ученую степень.

Оппонирующая организация учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет» дает согласие на размещение отзыва о диссертации на официальном сайте учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» в глобальной компьютерной сети Интернет.

Председатель научного собрания:

заведующий кафедрой инфекционных болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»,

доктор медицинских наук, профессор  Матиевская Н.В.

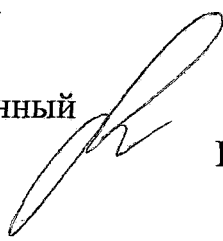
Эксперт оппонировающей организации:


профессор кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»,


доктор медицинских наук, профессор  Цыркунов В.М.

Секретарь научного собрания:

старший преподаватель кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

 Кондратович И.А.

Подпись  Матиевская Н.В.,
 Старший инспектор по работе с кадрами
 учреждения образования «Гродненский
 государственный медицинский университет»
 Е.А. Лейкова
 «30» 04 2024

Оформлено 08.05.24 

2024
 05 24
