

## **О Т З Ы В**

официального оппонента на диссертацию Юпатова Юрия Геннадьевича «Эффективность и совершенствование методов диагностики и диспансерного наблюдения пациентов с вирусным гепатитом С», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

### **Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите**

Диссертационная работа Юпатова Ю.Г. «Эффективность и совершенствование методов диагностики и диспансерного наблюдения пациентов с вирусным гепатитом С» посвящена изучению широко распространенного инфекционного заболевания – вирусного гепатита С. По характеру обследованных пациентов и методам обследования работа полностью соответствует специальности 14.01.09 – инфекционные болезни (пп. 2–5, паспорт специальности 14.01.09 – инфекционные болезни, утвержденный приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 15 мая 2018 г. №125), отрасли – медицинские науки.

### **Актуальность темы диссертации**

Гепатит С вирусная инфекция (ВГС-инфекция) представляет собой одну из важнейших проблем здравоохранения в связи с частотой распространения, ростом заболеваемости, высоким риском развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Хронический гепатит С (ХГС) формируется у 50–75% инфицированных ВГС людей, при этом у каждого пятого из них в течение жизни развивается ЦП. Для ХГС характерно, как правило, малосимптомное течение, при этом гистологические изменения в ткани печени могут прогрессировать, и зачастую заболевание впервые диагностируется на стадии ЦП или ГЦК, которые имеют неблагоприятный прогноз. Этиотропное лечение ХГС, даже на стадии ЦП, улучшает прогноз заболевания, предотвращает развитие осложнений. Течение ХГС у пациентов с туберкулезом легких имеет свои особенности, а противотуберкулезная терапия имеет риск гепатотоксичности.

В диагностике ВГС-инфекции используется метод иммуноферментного анализа (ИФА), а также полимеразная цепная реакция (ПЦР) для определения РНК HCV, генотипа вируса и вирусной нагрузки. Раннее выявление вирусного гепатита С позволит своевременно принять меры по предупреждению прогрессирования заболевания печени. В последние годы в диагностике широко используются тест-системы для обнаружения РНК вируса гепатита С методом ПЦР в режиме реального времени. Эти тест-системы обладают высокой чувствительностью и специфичностью, однако, они преимущественно зарубежного производства. Перспективным направлением в мире является

использование «быстрых» тестов на основе иммунохроматографического анализа.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Юпатова Ю.Г., направленная на разработку методов диагностики и профилактики неблагоприятных исходов ВГС-инфекции, является весьма актуальной и своевременной.

### **Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту**

Диссертантом Юпатовым Ю.Г. впервые на основании углубленного анализа эффективности диагностики ВГС-инфекции на различных уровнях оказания медицинской помощи показано, что носительство антител к вирусу гепатита С может быть основанием для оценки качества выявления ВГС-инфекции и разработки мероприятий по ее совершенствованию в первичном звене здравоохранения. Доказана высокая чувствительность и специфичность экспресс-тестов на основе иммунохроматографического метода для обнаружения антител к вирусу гепатита С в сыворотке и цельной крови, эквивалентная иммуноферментному анализу, и экономически обосновано их использование при скрининговом обследовании.

С участием автора создан комплект для диагностики ВГС-инфекции, включающий тест-систему на основе ПЦР с обратной транскрипцией и флюоресцентной детекцией в режиме реального времени и набор для выделения нуклеиновых кислот в биологическом материале, позволяющий обнаруживать РНК вируса в крови и биопсийном материале.

Автором впервые показано, что у 46,2% пациентов цирроз печени диагностировался одновременно с выявлением инфицирования ВГС или в течение первого года наблюдения, что свидетельствует о недостатках в диагностике вирусного гепатита и необходимости применения тест-систем с высокой чувствительностью и специфичностью. Установлено, что у пациентов с ВГС-ассоциированным ЦП, получающих противовирусные препараты прямого действия, в 95,3% случаев достигается устойчивый вирусологический ответ, а отсутствие эффекта от противовирусной терапии чаще наблюдается у пациентов с генотипом 3 ВГС (11,1%).

Впервые на основании анализа проявлений хронического гепатита С у пациентов с туберкулезом легких установлено, что противотуберкулезная терапия не оказывает негативного влияния на биохимическую и вирусологическую активность у подавляющего большинства пациентов (70,8%) с ко-инфекцией.

### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Объектом диссертационного исследования явились 132 пациента с ХГС с



исходом в ЦП в возрасте от 37 до 89 лет, находящихся на диспансерном учете в УЗ «ВОИКБ», и 43 пациента с туберкулезом легких и наличием маркеров ВГС в возрасте от 29 до 83 лет, группой сравнения служили 48 пациентов с туберкулезом легких в возрасте от 22 до 71 года, не имевших серологических маркеров парентеральных вирусных гепатитов.

Работа выполнена на высоком методическом уровне. В диссертационной работе автором использован комплекс современных методов исследования, в том числе полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ и иммунохроматографический анализ.

Статистические критерии, использованные при анализе данных, показывают знание автором диссертации основ медицинской статистики и корректного подбора адекватных методик. Используются параметрические и непараметрические критерии с учетом характера распределения данных. Все полученные результаты обработаны с применением адекватных статистических методов: критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона, в том числе с поправкой Йетса, точный тест Фишера, корреляционный анализ по Спирмену, ROC-анализ, рассчитаны 95% доверительные интервалы для долей.

Выводы, заключение и практические рекомендации сформулированы конкретно, в полном соответствии цели и задачам. Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов и рекомендаций подтверждается достаточным объемом клинических и лабораторных исследований, адекватной статистической обработкой полученных данных.

### **Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию**

Научная значимость результатов диссертационного исследования заключается в установлении закономерностей динамики заболеваемости хроническим гепатитом С и характеристике структуры регистрируемых нозологических форм ВГС-инфекции в различных регионах Витебской области и других областях Республики Беларусь, а также в доказательстве высокой чувствительности и специфичности экспресс-тестов на основе иммунохроматографического метода для обнаружения антител к вирусу гепатита С в сыворотке и цельной крови. Выявлено позднее установление диагноза хронической ВГС-инфекции, когда у 46,2% пациентов цирроз печени обнаруживается при постановке на учет или в течение первого года диспансерного наблюдения. Оценена эффективность противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с циррозом печени, вызванным ВГС, и ее различия в зависимости от генотипа вируса. Установлено отсутствие негативного влияния противотуберкулезной терапии на биохимические и вирусологические параметры хронического гепатита С у пациентов с туберкулезом легких.

Практическая значимость полученных результатов заключается прежде всего в разработке оригинального комплекта для диагностики ВГС-инфекции, включающего тест-систему с высокой чувствительностью (15 МЕ/мл) и 100% диагностической специфичностью на основе ПЦР с обратной транскрипцией и флуоресцентной детекцией в режиме реального времени и набор для выделения нуклеиновых кислот в биологическом материале, который позволяет обнаруживать РНК вируса в крови и биопсийном материале. Данный отечественный набор может использоваться как для диагностики заболевания, так и для оценки эффективности этиотропной терапии, что существенно повышает эффективность диспансеризации данной группы пациентов. Повышению качества диагностики ВГС-инфекции может также способствовать широкое применение с целью скрининга иммунохроматографического теста, особенно в первичном звене здравоохранения. Автором обосновано отсутствие негативного влияния на биохимическую и вирусологическую активность ХГС у подавляющего большинства пациентов (70,8%) с туберкулезом легких, что позволяет отложить противовирусную терапию хронического гепатита С до завершения противотуберкулезной терапии. Подтверждением практической значимости полученных результатов являются акты о практическом использовании в практическом здравоохранении и в учебном процессе.

Результаты работы имеют и экономическую значимость, которая заключается в импортозамещении при использовании разработанных отечественных средств диагностики вирусного гепатита С методом ПЦР в режиме реального времени и сокращении расходов на проведение лабораторного исследования при использовании для скрининга иммунохроматографического теста (56,0 млн бел. руб. на 1000 лиц в возрасте 55-69 лет).

Социальная значимость полученных результатов заключается в более полноценной ранней диагностике вирусного гепатита С, что позволит скорректировать лечебные и профилактические мероприятия, уменьшит число лиц с циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой, а также снизит заболеваемость ВГС-инфекцией в обществе. Эффективное противовирусное лечение пациентов с циррозом печени позволит приостановить патологический процесс и предотвратить осложнения цирроза, продлевая жизнь пациентов.

### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

Опубликованность результатов диссертации достаточная и соответствует требованиям ВАК. Всего опубликовано 14 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, соответствующих требованиям ВАК, общим объемом 2,5 авторских листа, 10 статей и тезисов в сборниках научных трудов и материалов конференций объемом 1,5 авторских листа (из них 4 - в



иностранных журналах). Общий объем публикаций по теме диссертационной работы составляет 4 авторских листа.

### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Оформление диссертации Юпатова Ю.Г. и автореферата, подготовленного по её материалам, соответствует требованиям «Инструкции о порядке оформления квалификационной научной работы (диссертации) на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, автореферата и публикаций по теме диссертации», утвержденной постановлением ВАК Республики Беларусь от 28.02.2014 г. №3 (в редакции Постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.08.2022 № 5).

Диссертация построена традиционным образом: состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав по результатам собственных исследований, заключения, библиографического списка, приложений.

Работа изложена на 143 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 19 таблицами и 16 рисунками (на 23 страницах), содержит 8 приложений (занимаемый объем – 13 страниц). Список использованных источников включает 43 русскоязычных и 159 англоязычных источников, а также 14 публикаций соискателя.

### **Замечания по диссертации**

В работе имеются некоторые замечания, которые не влияют на общую положительную оценку работы:

1) По тексту диссертации имеются единичные опечатки и стилистически неудачные выражения, на которые было указано соискателю. В Перечне сокращений имеются две аббревиатуры, соответствующие вирусу гепатита С – ВГС и HCV, отсутствует ТБ (есть только МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ). В Выводах глав отсутствуют ссылки на собственные публикации автора.

2) Следует пояснить, каков личный вклад автора в разработку тест-системы для обнаружения РНК вируса гепатита С методом ПЦР в режиме реального времени.

3) В диссертации определена задача «...организовать промышленное производство», однако в тексте диссертации сведения об организации производства отсутствуют, что требует пояснения.

4) Научная новизна, 2-й абзац: «...на основании анализа качества диагностики ВГС-инфекции на различных уровнях оказания медицинской помощи», и в разделе «Рекомендации по практическому использованию результатов» - «...может служить мониторингом качества диагностики ВГС-инфекции на разных уровнях оказания медицинской помощи...». В тексте диссертации не поясняется, какие уровни имеются в виду.

5) Литературный обзор объемный (24 страницы), содержит избыточную информацию, не отражающую цель и задачи исследования (генотипы ВГС, сведения о гепатоцеллюлярной карциноме).

б) Глава 4. Таб. 4.2 и далее – не указаны точные значения  $p$ . В таб. 4.3 и в тексте на с.87 неточное выражение «Средний срок формирования цирроза печени составил 4,6 года», хотя изучались сроки установления диагноза ЦП после постановки на учет. На с. 95 вывод 1 – «Доля пациентов ... среди инфицированных ВГС достигает 9,4%, что значительно выше, чем среди пациентов, инфицированных вирусом гепатита В – 2,6%»: не указан уровень значимости  $p$ .

### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Юпатов Ю.Г. выполнял диссертационную работу в рамках тем научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный медицинский университет»: «Разработать эффективные методы диагностики, лечения и профилактики наиболее социально значимых инфекционных заболеваний» (№ государственной регистрации 20130899, сроки выполнения 2013–2017 гг.), «Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней человека» (№ государственной регистрации 20191502, сроки выполнения 2019–2023 гг.), под руководством доктора медицинских наук, профессора, декана факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный медицинский университет» Дмитриченко Татьяны Ивановны.

Соискателем самостоятельно выполнена экспериментальная часть исследования с внесением полученных результатов в разработанную базу данных, проводился сбор и анализ медицинской документации, формирование и обработка статистических баз данных, выполнены лабораторные исследования для создания набора реагентов для одновременного выделения ДНК и РНК (выделительная часть) из биологического материала методом преципитации.

Представленная диссертация выполнена на высоком профессиональном уровне. Научная квалификация соискателя полностью соответствует ученой степени кандидата медицинских наук, что подтверждается выполнением требований Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь.

### **Заключение**

Диссертация Юпатова Ю.Г. «Эффективность и совершенствование методов диагностики и диспансерного наблюдения пациентов с вирусным гепатитом С», представленная на соискание ученой степени кандидата



медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни, является законченной научно-исследовательской работой, обладает достаточной степенью новизны, отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации согласно пп. 20–21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 180).

Ученая степень кандидата медицинских наук может быть присуждена Юпатову Ю.Г. за:

- оценку закономерностей заболеваемости ХГС в Витебской области и анализ структуры нозологических форм ВГС-инфекции по соотношению показателя заболеваемости ХГС и носительства анти-ВГС в отдельных районах, а также подтверждение эффективности использования иммунохроматографических тестов для скрининга, что может повысить качество диагностики ВГС-инфекции в первичном звене здравоохранения;

- разработку комплекта для диагностики ВГС-инфекции, включающего высокочувствительную (15 МЕ/мл) тест-систему со 100% диагностической специфичностью на основе ПЦР с обратной транскрипцией и флуоресцентной детекцией в режиме реального времени и набор для выделения нуклеиновых кислот в биологическом материале, который позволяет обнаруживать РНК вируса в крови и биопсийном материале и соответствует критериям импортозамещения;

- установление сроков выявления цирроза печени в исходе хронической ВГС-инфекции и высокой частоты устойчивого вирусологического ответа (95,3%) при использовании противовирусных препаратов прямого действия у пациентов с ВГС-ассоциированным циррозом печени, различающейся в зависимости от генотипа вируса;

- доказательство отсутствия негативного влияния противотуберкулезной терапии на биохимическую и вирусологическую активность у большинства пациентов (70,8%) с хроническим гепатитом С и туберкулезом.

Официальный оппонент,  
заместитель директора по научной работе  
государственного учреждения «Республиканский  
научно-практический центр радиационной  
медицины и экологии человека»,  
доктор медицинских наук, профессор

 В.М. Мицура

