

Заключение диссертационного совета Д 001.052.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» по диссертации на соискание учёной степени доктора наук

Аттестационное дело №\_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 11 июня 2019 г., № 13.

О присуждении Синицыну Михаилу Валерьевичу, гражданину Российской Федерации, учёной степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Совершенствование противотуберкулёзной помощи больным ВИЧ-инфекцией в условиях мегаполиса» по специальности 14.01.16 - Фтизиатрия принята к защите 25 февраля 2019 г. (протокол заседания № 4) диссертационным советом Д 001.052.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, приказ №2397-1758 от 07.12.2007 г., срок полномочий совета установлен на период действия Номенклатуры специальностей научных работников, утверждённой приказом Минобрнауки России от 25.02.2009 г. № 59, и соответствует требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, приказ №105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Синицын Михаил Валерьевич, 1974 года рождения.

Диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук «Применение тиопоэтинов в комплексном лечении больных туберкулёзом лёгких» защитил в 2007 г. в диссертационном совете, созданном на базе Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова, работает заместителем директора по научной и организационно-методической работе Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы.

Диссертация выполнена в научно-клиническом отделе Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы.

Научный консультант:

доктор медицинских наук Богородская Елена Михайловна, Департамент здравоохранения города Москвы, заместитель руководителя.

Официальные оппоненты:

Стаханов Владимир Анатольевич, доктор мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет имени Н.И.Пирогова» МЗ РФ, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой ;

Морозова Татьяна Ивановна, доктор мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» МЗ РФ, кафедра фтизиатрии, заведующая кафедрой ;

Нечаева Ольга Брониславовна, доктор мед. наук, профессор, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Федеральный центр мониторинга противодействия распространению туберкулёза в Российской Федерации, руководитель, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, город Санкт-Петербург, в своём положительном заключении, подписанном Павловой Марией Васильевной, доктором мед. наук, профессором, раздел «Научные сотрудники», ведущим научным сотрудником и Винogradовой Татьяной Ивановной, доктором мед. наук, профессором, раздел «Научные сотрудники», главным научным сотрудником, указала, что диссертационная работа Синицына М.В. заслуживает положительную оценку.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Синицына Михаила Валерьевича нет.

В отзыве определена значимость полученных автором результатов для развития науки и практики. В результате проведённых исследований,

автором разработан комплекс мероприятий, направленных на повышение эффективности выявления, диагностики и лечения больных сочетанной ВИЧ/туберкулёз инфекцией, которые привели к существенному снижению заболеваемости туберкулёзом среди больных ВИЧ-инфекцией в 2,3 раза к 2017 г. по сравнению с 2012 г. Особо важными для практического здравоохранения являются данные, полученные при клинико-экономическом моделировании эпидемической ситуации. Соискатель показал, что затраты на скрининг туберкулёза, латентной инфекции и проведение химиопрофилактики в 3,1 раза меньше, чем затраты на возможное лечение больных туберкулёзом при отсутствии профилактических мер. При этом экономия бюджета составляет 67,7%.

Ведущая организация отмечает, что результаты научного исследования Синицына М.В. показывают необходимость организации кабинетов профилактики и раннего выявления туберкулёза в Центрах СПИД, внесения изменений в нормативно-правовые акты с целью обеспечения диспансерного наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией врачами фтизиатрами, внедрения электронных регистров мониторинга больных сочетанной ВИЧ/туберкулёз инфекцией.

На основании изучения диссертации ведущая организация делает заключение о том, что диссертационная работа Синицына Михаила Валерьевича на тему: «Совершенствование противотуберкулёзной помощи больным ВИЧ-инфекцией в условиях мегаполиса», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема по повышению эффективности противотуберкулёзной помощи больным ВИЧ-инфекцией за счёт научно обоснованного комплекса клинических, лабораторных и организационных мероприятий, а также новых методов эпидемиологического мониторинга больных ВИЧ-инфекцией с латентной туберкулёзной инфекцией с использованием электронных регистров, что позволит

контролировать развитие локальных форм туберкулёза у этой категории больных, что имеет важное социально-экономическое значение и вносит существенный вклад в развитие фтизиатрической науки.

В заключении сказано, что по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, диссертация Синицына Михаила Валерьевича соответствует требованиям пункта 9, 10 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 - Фтизиатрия.

Диссертация и отзыв на неё обсуждены на заседании Учёного совета, протокол №2 от 12.03.2019. Отзыв утверждён директором ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, доктором мед. наук, профессором Яблонским П.К.

Соискатель имеет 110 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 60 работ, общим объёмом 547 страниц (63 у. п. л.), из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано – 18. В соавторстве выпущено учебное пособие. На основании результатов исследования изданы Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 30 декабря 2015 г. № 1009 «Об организации профилактики, выявления, диагностики и лечения туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы», «Клинические рекомендации по диагностике латентной туберкулёзной инфекции и химиопрофилактике заболевания в группах риска у взрослых» (2017 г.). Результаты исследования вошли в «Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВИЧ-инфекции у взрослых» (Национальная ассоциация вирусологов, 2014 г.) и явились одним из доказательных материалов для составления Федеральных клинических

рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией («Российское общество фтизиатров», 2016 г.).

Опубликованные статьи по теме диссертации в полной мере отражают всесторонний подход автора к проблеме медицинской помощи больным коинфекцией ВИЧ/туберкулёз. Публикации (приблизительно в равных долях) посвящены оценке эпидемиологических данных, организации мониторинга и мероприятий по снижению бремени коинфекции ВИЧ/туберкулёз в городе Москве; различным методам выявления туберкулёза и латентной туберкуллёзной инфекции; стратегиям проведения, оценке клинической и экономической эффективности химиопрофилактики туберкулёза у ВИЧ-инфицированных пациентов; особенностям клинической картины и локализаций туберкуллёзного процесса; терапевтическим и хирургическим аспектам лечения больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулёз.

Опубликованные работы отвечают тематике диссертационного исследования и полностью раскрывают её содержание.

В диссертации недостоверных сведений об опубликованных соискателем учёной степени работах нет.

Личный вклад соискателя составляет 85-90% и состоит в анализе литературных источников, разработке электронных регистров, обследовании и лечении больных коинфекцией ВИЧ/туберкулёз, выполнении торакальных операций, сборе информации, создании и заполнении баз данных, проведении клинического и статистического анализа полученных результатов с формулировкой выводов и созданием рекомендаций, в подготовке текста публикаций и диссертации.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулёзом, зарегистрированных в городе Москве/ Богородская Е.М., Синицын М.В., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Котова Е.А. // Туберкулёт и болезни лёгких. – 2017. – №10(95). – С.17-26.

2. Внелёгочные локализации туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией/ Синицын М.В., Белиловский Е.М., Соколина И.А., Решетников М.Н., Титюхина М.В., Батурина О.В. // Туберкулёт и болезни лёгких. – 2017. – №95(11). – С. 19-25.

3. Эпидемиологическая эффективность организации профилактики и раннего выявления туберкулёза среди больных ВИЧ-инфекцией/ Богородская Е.М., Мазус А.И., Синицын М.В., Краснова С.В., Голохвастова Е.Л., Белиловский Е.М., Аюшева Л.Б., Цыганова Е.В.// Туберкулёт и социально значимые заболевания. – 2018. – №2. – С. 4-15.

4. Хирургическое лечение туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией/ Синицын М.В., Вирский Н.Ю., Титюхина М.В., Барский Б.Г., Абу Аркуб Т.И., Калинина М.В.// Туберкулёт и болезни лёгких. – 2018. – Т.96, №7. – С. 18-24.

5. Galstyan, A. Bedaquiline in the treatment of patients with co-infection HIV/tuberculosis/ A. Galstyan, S. Borisov, M. Sinitzin // European Respiratory Journal. – Vol. 52(suppl. 62). – PA4741.

6. Results of TB prophylactics and early detection in HIV-positive people in Moscow, Russia/ Bogorodskaya E., Sinitsyn M., Belilovskiy E., Borisov S., Ausheeva L.// European Respiratory Journal. – 2018. – Vol. 52(suppl. 62). – PA2705.

7. Sinitsyn M. V, Belilovskiy E. M, Ayusheeva L. B, Galstyan A. S. HIV Prevalence Among TB Patients in Moscow// Biomed. Pharmacol. J. – 2017. №10(3) – P.1339 – 1346.

На диссертацию и автореферат Синицына М.В. поступило 11 отзывов, все положительные:

от Васильевой Ирины Анатольевны, доктора мед. наук, профессора, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, директор;

от Гинцбурга Александра Леонидовича, доктор биолог. наук, профессора, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф.Гамалеи, директор;

от Григорьева Юрия Геннадьевича, доктора мед. наук, профессора, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, профессор;

от Зиминой Веры Николаевны, доктора мед. наук, Российский университет дружбы народов, кафедра инфекционных болезней, профессор;

от Кравченко Александра Федоровича, доктора мед. наук, Научно-практический центр «Фтизиатрия» Республики Саха (Якутия), директор;

от Краснова Владимира Александровича, доктора мед. наук, профессора, Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза, директор;

от Марьяндышева Андрея Олеговича, доктора мед. наук, профессора, член-корр. РАН, Северный государственный медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии, зав. кафедрой;

от Мазуса Алексея Израилевича, доктор мед. наук, Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД, руководитель;

от Русских Олега Евгеньевича, доктора мед. наук, доцента, Ижевская государственная медицинская академия, кафедра фтизиатрия, зав. кафедрой;

от Смердина Сергея Викторовича, доктора мед. наук, Московский областной клинический противотуберкулёзный диспансер, главный врач;

от Шовкун Людмилы Анатольевны, доктора мед. наук, профессора, Ростовский государственный медицинский университет, кафедра туберкулёза, зав. кафедрой.

Отмечено, что практическая ценность и научная значимость диссертации не вызывает никаких сомнений. Работа докторанта вносит весомый вклад в понимание современного состояния проблемы

ВИЧ/туберкулётз коинфекции в Москве и показывает пути её решения в мегаполисе.

Соискатель научно обосновал и внедрил усовершенствованные методы организации противотуберкулётной помощи больным ВИЧ-инфекцией, основанные на координационном взаимодействии Центра СПИД с противотуберкулётной службой. Это позволило реализовать более эффективный алгоритм обследования больных ВИЧ-инфекцией на туберкулётз с включением иммунологического тестирования, компьютерной томографии органов грудной клетки, использовать дифференцированный подход к проведению химиопрофилактики туберкулёза. В работе доказана эффективность скринингового обследования больных ВИЧ-инфекцией с применением препарата Диаскинвест, как наиболее экономически оправданного в условиях высокой плотности населения, значительной миграции и относительно благоприятной эпидемической обстановки по туберкулётзу, так как позволяет выявлять как латентную инфекцию, так и туберкулётз на ранних стадиях развития.

Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Анализ изложенных в автореферате материалов, позволяет заключить, что диссертационная работа Синицына Михаила Валерьевича соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени.

Выбор официальных оппонентов обоснован сферой их научных интересов, созвучных тематике диссертационной работы, что подтверждается наличием у них публикаций в ведущих рецензируемых изданиях по фтизиатрии, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработана** научная концепция организации противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в условиях высокой плотности населения, значительной миграции и относительно благоприятной эпидемической обстановки по туберкулезу, основанная на интеграции противотуберкулезной службы и Центра СПИД, применении нового алгоритма обследования больных ВИЧ-инфекцией на туберкулез (с включением иммунологического тестирования, компьютерной томографии); дифференцированном назначении противотуберкулезных препаратов с профилактической целью, обеспечении больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией доступной многопрофильной медицинской помощью;

**предложены** оригинальные научные суждения о влиянии ВИЧ-инфекции как ведущего фактора, определяющего эпидемическую ситуацию по туберкулезу в мегаполисе, а также инновационные подходы к диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией;

**доказана** эффективность химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, позволившая снизить заболеваемость в 6,5 раз, а также положительное влияние разработанного и внедренного комплекса противотуберкулезных мероприятий среди больных ВИЧ-инфекцией на эпидемическую ситуацию в субъекте (включая выявление, диагностику и лечение) - заболеваемость туберкулезом в городе Москве за период с 2012 по 2017 гг. снизилась на 43,2 % (с 3,7 до 2,1 на 100 тыс. населения), распространенность на 40% (с 7,5 до 4,5 на 100 тыс. населения);

**введены** новые подходы к выявлению, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, мониторингу сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции и латентной туберкулезной инфекции среди больных ВИЧ-инфекцией с использованием разработанных электронных регистров;

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказан** ряд положений, вносящих вклад в расширение представлений об эпидемиологии сочетанной ВИЧ/туберкулезной инфекции и латентной туберкулезной инфекции среди больных ВИЧ-инфекцией, о влиянии ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в мегаполисе, об особенностях туберкулезного процесса у больных ВИЧ-инфекцией с преобладанием внелегочных локализаций;

**применительно к проблематике диссертации результативно** (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) **использован** комплекс современных базовых клинических, лабораторных и лучевых методов исследования;

**изложены** доказательства того, что профилактическое назначение противотуберкулезных препаратов в соответствии с предложенными дифференцированными показаниями приводит к значимому снижению заболеваемости туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией и позволяет сократить в 3,1 раза затраты на лечение больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией.

**раскрыты** основные проблемы противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией, определяющие необходимость интеграции противотуберкулезной и инфекционной служб, внесения изменений в нормативно-правовые акты с целью обеспечения диспансерного наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией врачами фтизиатрами противотуберкулезных медицинских организаций, внедрение электронных регистров мониторинга больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией и разработанных показаний к химиопрофилактике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией;

**изучены** особенности влияния ВИЧ-инфекции на характеристики туберкулезного процесса, его диагностику и лечение;

**проведена модернизация** алгоритмов выявления, диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, с использованием лучевых и иммунологических методов; комплексного лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией за счет применения новых препаратов в схемах химиотерапии туберкулеза,

психологического сопровождения, а также хирургических методов, безопасность которых у данной категории пациентов доказана впервые.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**разработаны и внедрены** в медицинских организациях города Москвы усовершенствованные методы противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в рамках комплексного подхода, включившего мероприятия по мониторингу и диагностике латентной туберкулезной инфекции, профилактике, выявлению, диагностике и лечению туберкулеза;

**определены** перспективы их применения, которые связаны с внедрением в практику медицинских организаций Российской Федерации;

**создана** модель эффективного применения знаний о профилактике, выявлении, диагностике и лечении туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией;

**представлены** Клинические рекомендации по диагностике латентной туберкулезной инфекции и химиопрофилактике заболевания в группах риска у взрослых (Московское общество фтизиатров, 2017 г.). Результаты исследования вошли в Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВИЧ-инфекции у взрослых (Национальная ассоциация вирусологов, 2014 г.) и в Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией (Российское общество фтизиатров, 2016 г.).

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**результаты работы** получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость исследований в различных условиях; в исследование включено достаточное количество наблюдений;

**теория** согласуется с опубликованными клиническими данными по теме диссертации и смежным отраслям науки, построена на проверяемых данных и фактах, полученных в соответствии с принципами доказательной медицины;

**идея базируется** на анализе практического опыта организации противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией, а также на обобщении мирового опыта по борьбе с распространением сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции, профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

**использованы** литературные данные по эпидемиологии сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции в России и мире, профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией; результаты, полученные в ходе настоящего исследования, сопоставлены с публикациями результатов клинических исследований и метаанализов, авторитетными отечественными и зарубежными рекомендациями по оказанию противотуберкулезной помощи больным сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией;

**установлено** качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, при этом получены принципиально новые данные по особенностям эпидемической ситуации по сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции, научно обоснованы организационные мероприятия и клинические решения, направленные на предотвращение распространения сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции.

**использованы** современные методики сбора и обработки исходной информации, обоснованное формирование выборочной совокупности и групп наблюдения, с последующей обработкой с применением статистических методов;

**Личный вклад соискателя состоит в** непосредственном участии в проведении клинической и научно-исследовательской работы на всех этапах процесса: от разработки идеи исследования, создания электронных регистров, создания и заполнения баз данных, клинического обследования больных, их лечения, включая выполнение торакальных операций до статистического анализа материала, обсуждения, интерпретации данных и подготовки публикаций результатов исследования.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 14.01.16 – Фтизиатрия, медицинские науки.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертационное исследование Синицына М.В. на тему: «Совершенствование противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в условиях мегаполиса», представленное на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема по оказанию противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией за счет разработки и внедрения комплекса усовершенствованных методов профилактики, выявления, диагностики и лечения туберкулеза, имеющая важное значение для развития медицинской науки, и фтизиатрии в частности.

По актуальности, научной новизне, объёму исследования, значению для практической и теоретической фтизиатрии представленная диссертация полностью соответствует пункту 9 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения учёных степеней (с изменениями от 21.04.2016 г. № 335), а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

На заседании 11 июня 2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Синицыну Михаилу Валерьевичу учёную степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 8 докторов наук по специальности 14.01.16 –

Физиатрия, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против - 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета Д 001.052.01  
созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»  
доктор мед. наук, профессор  
Эргешов Атаджан Эргешович



Учёный секретарь диссертационного совета Д 001.052.01,  
созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»,  
доктор мед. наук  
Юхименко Наталья Валентиновна

11.06.2019 г.