

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Баласанянц Гоар Сисаковны, доцента кафедры фтизиатрии
Федерального государственного бюджетного военного образовательного
учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М.
Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
на диссертацию ИВАНОВОЙ ДИАНЫ АЛЕКСАНДРОВНЫ
«НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВПЕРВЫЕ
ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ:
ПРОФИЛАКТИКА, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И КУПИРОВАНИЕ»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по
специальности 14.01.16 – фтизиатрия (медицинские науки)

Актуальность избранной темы.

Туберкулез остается одной из наиболее актуальных инфекций в мире и России и выполнение стратегии Всемирной организации здравоохранения «End TB» требует повышения эффективности лечения туберкулеза, в том числе с множественной и широкой устойчивостью возбудителя. Этому в значительной степени препятствуют побочные реакции на противотуберкулезные препараты, которые уменьшают эффективность химиотерапии, удлиняют сроки лечения и снижают приверженность пациентов к терапии.

Выполнение принципа комплексности химиотерапии, предполагающее назначение от 4 до 6-7 противотуберкулезных препаратов, оказывает негативное органотропное воздействие на макроорганизм, в том числе на обменные процессы, отвечающие за универсальные механизмы биотрансформации лекарственных препаратов. Побочные реакции имеют не только отрицательный медицинский, но и экономический эффект, так как требуют удорожания лечения. Развитие тяжелых лекарственных поражений даже при абациллизации больных не позволяет считать излечение эффективным.

В литературе представлены различные описания побочных реакций. Сведения о побочных реакциях препаратов основного ряда многообразны; в отношении резервных препаратов нет столь обширной литературы.

Однако профилактика, детализация диагностики в зависимости от факторов риска, а также медикаментозное лечение побочных реакций – все вопросы, не смотря на обширность информации, не имеют современной доказательной базы.

Если в период эпидемической вспышки 90-х годов прошлого века основной задачей было излечение пациентов, в 2000-ные - проблема лекарственной устойчивости, то в настоящее время большое значение уделяется качеству лечебного процесса, в том числе за счет снижения побочных реакций. Для этого необходимо точно знать, какие побочные реакции чаще всего возникают, как предупредить их появление, а также быстро и правильно диагностировать и лечить.

Все это обуславливает актуальность и значимость диссертационного исследования.

Диссертация выполнена в городском бюджетном учреждении здравоохранения «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы по традиционному плану и состоит из введения, цели и задач, обзора литературы по данной проблеме, материалов и методов, собственных исследований (главы 3-6), заключения, выводов и практических рекомендаций. Кроме того в диссертации есть два важных приложения - по лабораторному мониторингу побочных реакций и показаниям к отмене противотуберкулезных препаратов.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, органично сочетающем академизм и современность. Автор полно и грамотно раскрыл вопрос актуальности выбранной темы, ее научной и практической значимости, четко сформулированы цель и задачи исследования.

Цель исследования явилось совершенствование принципов профилактики, ранней диагностики и коррекции нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания.

Для выполнения поставленной цели было сформулировано и решено 7 взаимосвязанных и адекватных цели задач, свидетельствующих о последовательности в проведении исследований и его комплексности.

Первые три задачи касаются характеристики побочных реакций и факторов и групп риска. Две следующие задачи посвящены объективизации и оценки побочных реакций и обоснованию алгоритма лабораторного мониторинга. Последние две задачи раскрывают тему медикаментозного сопровождения пациентов, у которых развились побочные реакции.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность.

Обоснованность и достоверность научных положений обеспечена оптимальным задачам исследования, четким дизайном исследования, использованием логичной и доказательной методологии, проведением лабораторного исследования на сертифицированной аппаратуре, соответствующей международным требованиям, контролю качества, а также рекомендациям ВОЗ и других зарубежных организаций, а также российским нормативным актам.

Для достижения поставленной цели автор сформулировала 7 положений, выносимых на защиту. Все положения полно раскрыты в главах собственных исследований автора.

Обоснованность и достоверность научных положений обеспечены тем, что автор корректно использует научные методы оценки полученных результатов, выводов и рекомендаций. Для решения поставленных задач был проведен анализ данных о побочных реакциях 435 пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания за период 2010-2016гг., находившихся на лечении в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», и проведения фактически трех самостоятельных клинических исследований, объединенных общей идеологией и валидированных с помощью объективных международных критериев. Основное исследование позволило определить частоту и спектр побочных реакций для противотуберкулезных препаратов

основного и резервного рядов, в первую очередь - значимых реакций. Одновременно были выявлены факторы и группы риска развития наиболее частых побочных реакций и эффективности медикаментозной профилактики.

Второе исследование включало элементы персонифицированной терапии, а, именно, оценку влияние генотипа N-ацетилтрансаминазы 2 на развитие лекарственного поражения печени, что делает данное исследование пионерским в отечественной фтизиатрии. Третье исследование - изучение эффективности и безопасности схем гепатопротективной терапии при лекарственном поражении печени - позволило объективизировать и уточнить известные представления терапии сопровождения при туберкулезе.

Достоверность проведенного исследования обеспечивает использование методов рандомизации, репрезентативность выборки, адекватностью критериев включения и исключения, использованием сертифицированного оборудования, а также представлением всех анализируемых автором показателей в табличном виде. Достоверность сделанных заключений дополнительно подтверждается применением современных обоснованных методов статистической обработки, выполняемых с использованием лицензированного программного обеспечения.

Научная новизна исследования состоит в том, что автором впервые определена частота тяжелых НР при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания; тяжесть НР объективизирована с помощью валидированных международных критериев токсичности. Выделены факторы риска наиболее частых и значимых реакций (гепатотоксических, аллергических, гастроинтестинальных, гиперурикемии), как до начала лечения, так и во время терапии. Впервые обоснована и представлена эффективность оценки риска лекарственного поражения печени с помощью клинических и фармакогенетических данных. Доказана необходимость коррекции существующей схемы клинико-лабораторного мониторинга полихимиотерапии с целью своевременной диагностики побочных реакций у

больных туберкулезом органов дыхания за счет раннего контроля печеночных тестов (через 1-2 недели терапии в зависимости от индивидуального риска). Впервые обосновано введение в схему мониторинга регулярного контроля сывороточной концентрации мочевой кислоты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, получающих пиразинамид, с двукратным плановым определением данного показателя в течение первого месяца химиотерапии в группе риска и определены показания для внепланового контроля лабораторных показателей при диагностике нефротоксических и гематологических реакций. Впервые показано, что оптимальной схемой медикаментозной коррекции ЛПП у больных туберкулезом органов дыхания является внутривенное капельное введение адеметионина.

Материалы диссертации включены в национальное руководство «Фтизиатрия: Национальные клинические рекомендации» (под ред. П. К. Яблонского, М.: ГЭОТАР, 2015), а также методические рекомендации «Лекарственное поражение печени у больных туберкулезом: лечение и профилактика с помощью гепатотропных препаратов (М., 2017), «Персонализированный подход в лечении больных туберкулезом на основе результатов фармакогенетического тестирования (М., 2018)

Значимость для науки и практики и возможные конкретные пути их использования. Значимость проведенного исследования определяется высокой частотой побочных реакций на противотуберкулезные препараты, которая по данным автора, составляет 90%. Большинство публикаций на данную тему носят описательный характер и слабо отражают вопросы профилактики ранней диагностики и купирования побочных реакций. Представленные в работе сведения имеют важное медицинское и экономическое значение. Как медицинская тема результаты проведенного исследования дают широкие знания о частоте и спектре побочных реакций в нашей стране, о наиболее часто встречающихся факторах риска их развития. Предложенная простая и эффективная балльная оценка гепатотоксических

реакций позволяет объективно оценить этот наиболее часто встречающийся тип лекарственных осложнений. Исследование дает возможность формировать группы риска и осуществлять персонифицированную профилактику и диагностику побочных реакций, в том числе на основе фармакогенетических данных. Автором разработан простой и эффективный алгоритм лабораторного мониторинга побочных реакций, позволяющий проводить раннюю диагностику реакций. Показано, что профилактика лекарственных осложнений не требует дополнительного назначения медикаментов. Даны рекомендации по купированию побочных реакций, причем впервые - гиперурикемии.

Отсутствие в настоящее время общепринятых рекомендаций по коррекции побочных реакций на фоне химиотерапии делают результаты исследования Д.А. Ивановой актуальными к применению в противотуберкулезных организациях России. Результаты исследования уже используются в лечебной работе клиник и филиалов ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», в педагогической деятельности при обучении врачей-специалистов на циклах повышения квалификации по специальности «Фтизиатрия» на кафедре фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, в образовательном курсе «Школа московского фтизиатра» (в рамках непрерывного профессионального образования).

Хотелось бы подчеркнуть значение диссертации и для развития фтизиатрии как науки, поскольку полученные результаты расширяют представление о фармакокинетике и фармакодинамике различных противотуберкулезных препаратов основного и резервного рядов, их синергичном побочном действии, а также месте патогенетической терапии в составе комплексного лечения туберкулеза органов дыхания.

Оценка содержания и оформления работы. Диссертация является завершенным исследованием, в котором решены все поставленные задачи.

Работа изложена на 335 страницах, иллюстрирована 51 рисунком и 33 таблицами; включает введение, обзор литературы, 5 глав, посвященных

материалам и методам, результатам собственных исследований, обсуждение, выводы и практические рекомендации, а также два приложения. Список литературы содержит 462 источников, в том числе 130 - отечественных и 332 – зарубежных. Материал изложен четко, подробно и тщательно. Диссертация написана хорошим литературным языком.

Во введении обоснована актуальность темы, степень ее разработанности в литературе, сформулированы цель и задачи исследования, определены, научная раскрыта новизна и практическая значимость работы, основные положения методологии и представлены основные положения диссертации, выносимые на защиту, данные по апробации и внедрению результатов исследования в практику.

В главе 1 представлен подробный обзор отечественных и зарубежных публикаций, посвященных проблеме побочных реакций на противотуберкулезные препараты и методам их профилактики и лечения. По целому ряду разделов обзор стал фактически самостоятельным исследованием, так как автор провела метаанализ публикаций о частоте нежелательных реакций препаратов основного и резервного рядов (таблицы 1,2), в том числе и тяжелых (таблица 3), оценки эффективности применения силимарина при лекарственных поражениях печени (таблица 5) и тестов идентификации побочных реакций (таблица 7). Широко освещены вопросы патогенеза и классификации лекарственных осложнений. Даны подробная характеристика всех побочных реакций, в том числе и наиболее распространенной - лекарственного поражения печени. Большой раздел посвящен профилактике побочных реакций, оценке факторов риска и групп риска и роли генотипа N-ацетилтрансферазы2 (медленного ацетилирования) в развитии гепатотоксичных реакций. Подробный обзор обосновывает выполнение задач исследования. Глубокое изучение литературы показывает, что оценка тяжести побочных реакций и эффективности профилактики, кратность и объем контрольных исследований при мониторинге побочных реакций и вопросы купирования требуют дальнейшего исследования.

Глава 2 посвящена материалам и методам, применяемым в данной работе. При этом подробно описаны 3 самостоятельных клинических исследования, выполненные для получения результатов; по каждому из них определены задачи, объем выборки, критерии включения и исключения, критерии использования тех или иных методов для выполнения поставленных задач. В разработку взято 435 пациентов впервые выявленным туберкулезом в возрасте от 18 до 80 лет. Отсутствие пациентов с ВИЧ-инфекцией, лиц-БОМЖ, рецидивов, а также пациентов с диссеминированными формами туберкулеза несколько ограничивают широкое внедрение полученных результатов. Данная подробная клиническая характеристика пациентов (у большинства пациентов были односторонне долевое поражение легких - 69,9% с небольшими деструкциями - 85,1%), изучены сопутствующие заболевания, играющие важную роль в развитии побочных реакций. Описаны методики лабораторного обследования, которое проводилось в соответствие с поставленными задачами на сертифицированной аппаратуре. 49 пациентам выполнено дополнительное фармакогенетическое исследование. Гепатопротективная терапия назначалась 130 пациентам, которые разделены на 4 группы. В целом, комплексный подход к проведению исследования, его достаточный объем, использование самых современных методических приемов и соответствующая требованиям доказательной медицины статистическая обработка материала свидетельствует о достоверности результатов и объективности сформулированных автором выводов и предложений.

Глава 3 посвящена оценке частоты, спектра и клинических особенностей побочных реакций. Установлено, что чаще всего возникают гепатотоксические, аллергические, гастроинтестинальные реакции и гиперурикемия, причем тяжелые реакции также чаще отмечены среди указанных лекарственных осложнений. Реакции значительно удлиняют продолжительность стационарного лечения. Определены химиопрепараты-«виновники»: рифампицин и пиразинамид, реже - инъекционные

антибиотики и фторхинолоны, потом -протионамид и изониазид; остальные противотуберкулезные препараты дают реакции в единичных случаях.

Гепатотоксические реакции довольно часто проявляются бессимптомным повышением АлТ. Автор ввела новый интересный термин «синдром печеночной адаптации» и разделяет гепатотоксические нарушения на реакцию печеночной адаптации и лекарственное поражение печени. Показано, что доминирует гепатоцеллюлярный тип лекарственного поражения печени, чаще всего к рифампицину, реже - пиразинамиду и изониазиду. Гиперурикемия определена у 61,6% пациентов, в основном, к пиразинамиду. Артриты без повышения уровня мочевой кислоты провоцируются фторхинолонами, и автором вносится важное предложение, заменять в таких случаях назначаемые фторхинолоны на моксифлоксацин. Аллергические реакции чаще всего I и IY типа, возникают в 50,6%, чаще всего - эозинофилия и поражение внутренних органов, последние трактуются автором как токсико-аллергическая реакция. Препараты-«виновники» - рифампицин, амикацин, капреомицин, но не фторхинолоны. Гастроинтестинальные реакции - у 32% пациентов, в основном, легкие (тяжелые только в 0,6% случаях), вызваны протионамидом, реже - фторхинолонами. В этой главе автор, фактически, предложила своеобразный вариант диспансеризации пациентов, находящихся под наблюдением противотуберкулезной службы. Данный раздел работы открывает новые возможности взаимодействия с общей лечебной сетью с передачей сведений о выявленных сопутствующих заболеваниях и рисках лекарственной терапии в ОЛС.

Полученные результаты отражены в выводах 1-3.

Глава 4 посвящена изучению профилактических мероприятий для предупреждения побочных реакций. Данна оценка риска побочных реакций перед началом терапии, т.к. именно она позволит проводить адресную профилактику, в т.ч. по наиболее распространенным побочным реакциям. По гепатотоксическим реакциям предложен оригинальный метод балльной

оценки риска поражения печени (35 баллов – высокий риск, менее 35 баллов – низкий риск гепатотоксичности), который, к сожалению, не оформлен в виде патента на изобретение. Риск высчитывается из 4 признаков: женский пол (+11), аллергия в анамнезе (+12), отсутствие курения (+20) и дефицит массы тела (+15). Требует пояснения, как отсутствие курения может быть риском развития гепатотоксической реакции.

Кроме того, представлены результаты фармакогенетического исследования, в котором показана роль типа ацетилирования («медленных» ацетилаторов), определяемого при изучении генетического полиморфизма N-ацетилтрансаминазы 2, в развитии или усилении гепатотоксических реакций.

Дана оценка риска развития аллергических побочных реакций (микотические поражения, эозинофилия и назначения амикацина или капреомицина), гиперурикемии (повышение уровня креатинина более 80 мкмоль/л, получение пиразинамида и фторхинолонов), а также гастроинтестинальных осложнений (женский пол, заболевания желудка и кишечника, прием протионамида и ПАСКА). Изучены меры медикаментозной профилактики, и сделан важный с медицинской и экономической точки зрения вывод, что назначение препаратов сопровождения имеют доказанную эффективность только для лиц высокого риска развития лекарственного поражения печени. Эффективным лекарственным препаратом для профилактики гепатотоксических реакций у таких пациентов по результатам исследования стал силимарин.

В то же время, автор установила, что более результативными для профилактики являются подбор дозы, что противоречит принципу назначения противотуберкулезных препаратов (ПТП) на кг массы тела пациента и риску развития лекарственной устойчивости при разных концентрациях ПТП, выбор препарата наименьшего риска – ограничен набором самих ПТП и различием в стоимости ПТП. Кроме того, важное значение для профилактики имеют подбор терапии сопровождения и клинико-лабораторный мониторинг.

Результаты, полученные в данной главе, отражены в выводах 4-8 и практических рекомендациях 1-3.

В главе 5 представлены материалы исследования по диагностике побочных реакций и лабораторному мониторингу. Несколько неожиданно автор показала, что побочные реакции возникают достаточно рано - в первые 1-2 месяца от начала лечения. Если в отношении аллергических и гастроинтестинальных реакций все логично, то раннее появление гепатотоксических реакций и гиперурикемии требует дополнительного осмыслиния. Несколько необычно и то, что средний срок появления лекарственного поражения печени 18 дней, а эозинофилии (аллергическая реакция) - 52,5 дней. Даны важные рекомендации по лабораторному мониторингу гепатотоксических реакций. По полученным автором данным «синдром печеночной адаптации» включает незначительное повышение АлТ без других лабораторных и клинических проявлений. Интересным и необычным является факт определения этого феномена в отдаленные сроки - на 26-й неделе лечения.

Показано, что характер и тяжесть течения лекарственного поражения печени не зависит от степени риска (высокий/низкий). Для профилактики гепатотоксических реакций автор предлагает формирование индивидуальной схемы химиотерапии с исключением токсических ПТП, что достаточно проблематично ввиду ограниченности ограниченного набора самих ПТП. Более реальным представляется выполнение другого предложения автора, а, именно, назначение силимарина и частого контроля печеночных тестов.

Самым важным итогом по данному разделу исследования является новый алгоритм лабораторного мониторинга (Приложение 1) наиболее частых побочных реакций, причем учащение обследования, коснувшееся всех реакций, за исключением аллергических, дано с учетом индивидуальных рисков возникновения реакций (еще одна возможность патентования).

Полученные данные отражены в выводах 9 и 10 и практических рекомендациях 6-10.

В главе 6 освещены вопросы купирования побочных реакций. В результате проведенной работы разработаны показания к отмене ПТП и/или к продолжению лечения. Установлено, что при побочных реакциях 1-2 степени более половины (54.9%) случаев отмены ПТП не обоснованы, тогда как при побочных реакциях 3-4 степени в 18,9% случаев лечение продолжается, несмотря на прогрессирование негативного воздействия ПТП. Чаще всего преждевременно отменяются препараты при развитии дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта, появлении кардиологических, нефротических симптомов и лабораторных признаков поражения печени. Автор показала, что даже изолированная реакция 3-4 степени не может быть поводом для отмены ПТП. В результате предлагаются четкие и обоснованные показания отмены ПТП, в т.ч. по каждой из распространенных реакций. Результаты по алгоритму отмены противотуберкулезных препаратов при развитии побочных реакций предложены в приложении 2.

В главе впервые даны рекомендации по купированию гиперурикемии, разработан алгоритм ведения данного осложнения.

Кроме того, проведенное исследование и доказательная статистическая обработка данных выявила, что наиболее эффективным методом купирования гепатотоксических осложнений является внутривенное введение адеметионина.

Данные этой главы отражены в выводах 11-13 и практических рекомендациях 11-13.

В обсуждении результатов (заключении) нашли отражение все основные положения работы, имеющие важное значение в научном и практическом отношениях. **Выводы** обоснованы и логичны и вытекают из результатов проведенной работы. **Практические рекомендации** вытекают из содержания диссертации и содержат конкретные инструкции и указания.

Публикации основных материалов диссертации и автореферат.

Результаты диссертационного исследования отражены в 50 печатных работах, в том числе 13 – в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, двух методических рекомендациях для практического здравоохранения. Результаты исследования докладывались на многочисленных конференциях, включая Всероссийские и международные. Автореферат диссертации правильно и полно отражает содержание диссертации, в сжатой форме отражает основные полученные результаты.

Принципиальных замечаний к работе нет. Однако, некоторые термины, используемые автором, имеют дискуссионный характер, например обозначение возникших дополнительных эффектов химиотерапии как «нежелательные реакции» или «нежелательные побочные реакции». Позволю заметить, что нежелательными реакциями называются реакции, которые идентифицируются в ответ на введения лекарственного вещества при клинических испытаниях лекарства. В случае рутинного назначения лекарства для лечения пациента (не в ходе клинического исследования) такой эффект называется «побочной реакцией», что закреплено в статье 50 Федерального Закона РФ от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств", в котором введено понятие «побочного действия»: «реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации».

Еще один дискуссионный термин – «токсико-аллергические реакции». В самом исследовании автор показывает, что возможно аллергическое поражение печени, и, как любое поражение печени, оно сопровождается развитием гепатоцеллюлярного синдрома (обозначение автора), поэтому в такой глубокой работе использование старого термина представляется несколько неуместным.

Учитывая высокую практическую значимость данного исследования, полагаю целесообразным задать диссертанту два вопроса:

1. Сколько было пациентов с разными 2 и более сопутствующими заболеваниями и какова оценка побочных реакций у них?
2. Было ли бессимптомное течение поражения печени у пациентов с сопутствующей патологией печени? Как часто развивался синдром печеночной адаптации у пациентов с патологией печени?

Необходимо подчеркнуть, что ни дискуссия о терминах, ни заданные вопросы никак не умаляют несомненное достоинство обсуждаемой работы и обусловлены перспективами расширенного использования результатов исследования.

Заключение. Диссертационная работа Д.А. Ивановой на тему «Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование», представленная на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 - фтизиатрия, по форме и содержанию, актуальности, полноте поставленных и решенных задач, их практической значимости, совокупности научных результатов является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение крупной и крайне важной научной и практической проблемы – совершенствованию профилактики, ранней диагностики и коррекции побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, что способствует повышению приверженности и эффективности лечения туберкулеза органов дыхания в РФ в современных условиях и имеет важное теоретическое и практическое значение.

Диссертационная работа Дианы Александровны Ивановой «Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование» полностью соответствует требованиям п.9 Постановления

Правительства Российской Федерации от 24.09.2013. «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Официальный оппонент:

доцент кафедры фтизиатрии

Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
эксперт Российской Академии наук

Г.С. Баласанянц

Почтовый адрес: 194214, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, 93

Телефон: +79112949579

Адрес электронной почты: balasanjanz@mail.ru

Подпись доцента кафедры фтизиатрии профессора Г.С. Баласанянц заверяю:

30.05.2018г.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
ОТДЕЛА КАДРОВ ВМЕДА
ПОДПОЛКОВНИК МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ

А. Цымбленко

