

УТВЕРЖДАЮ

Директор Медицинской академии

им.С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им.В.И. Вернадского»

профессор

Крутиков Е.С.

2018 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ИМ. С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

ФЕДЕРАЛЬНОГО АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»

по первичной экспертизе диссертации «НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями» представленной на соискание степени доктора медицинских наук Балабанцевой А.П.

Диссертация «НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями», представленная Балабанцевой А.П. на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология и по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, выполнена на кафедре терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего

образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского (295000 г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, д.4).

В период подготовки диссертации с 2012 по 2015 гг соискатель Балабанцева А.П. работала ассистентом кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского (295000 г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, д.4).

С 2017г. по настоящее время работает заместителем главного врача по амбулаторно-поликлинической работе Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», является главным внештатным терапевтом МЗ Республики Крым.

В 2007г. Окончила Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, выдан диплом по специальности «Лечебное дело».

В 2013г. решением диссертационного совета Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского была присуждена ученая степень кандидата медицинских наук. Тема диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Ларингофарингеальные и пульмонологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: оптимизация диагностических и терапевтических стратегий», специальность – внутренние болезни (14.01.04).

В 2018г. окончила докторантуру на кафедре терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского (295000 г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, д.4).

Научные консультанты:

доктор медицинских наук Каратеев Андрей Евгеньевич, заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний , Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 Москва, Каширское шоссе, дом 34 А);

профессор, доктор медицинских наук Кляритская Ирина Львовна профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского (295000 г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, д.4).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Балабанцевой Анны Павловны «НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями» выполнена по специальности 14.01.22 – ревматология и по специальности 14.01.04 – внутренние болезни в соответствии с научным планом Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО

«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» и связана с плановой научно-исследовательской темой кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины): «Диагностика и лечение коморбидной патологии в клинике внутренних болезней» (Регистрационный номер АААА-А17-117041850164-8).

Проведенное исследование одобрено Комитетом по этике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Медицинской академии им.С.И. Георгиевского (структурное подразделение) протокол №11 от 21.06.2017 года.

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют.

Работа посвящена актуальной проблеме, касающейся ревматических заболеваний (РЗ), а именно, профилактике и лечению НПВП-индуцированных поражений проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями.

Степень разработанности темы исследования

Данная проблема является чрезвычайно актуальной, поскольку число госпитализаций и смертей, связанных с приемом НПВП, а также экономические затраты на лечение НПВП-гастропатии с каждым годом неуклонно растут. Огромное значение для своевременной диагностики НПВП-индуцированных осложнений имеет определение факторов риска. Однако исследования, посвященные этому вопросу, носят неполный или противоречивый характер. Особенно это касается ревматологических больных, нередко имеющих коморбидные заболевания ССС и ЖКТ (в частности, ассоциированные с инфекцией *H. pylori*). До конца не изучены сроки возникновения различных НР, их связь с фармакокинетическими особенностями применяемых НПВП, частота возникновения НР при различных

РЗ. Не исследована зависимость между частотой и характером НПВП-индуцированного поражения ЖКТ и полиморфизмом различных изоферментов системы цитохрома P450 (CYP2C9, CYP2C19), определяющих метаболизм НПВП.

Наиболее изученной НПВП-индуцированной патологией ЖКТ является поражение желудка и ДПК, получившее международное название НПВП-гастропатия. Гастродуоденальная токсичность НПВП объясняется блокадой ЦОГ-1 и снижением синтеза цитопротективных ПГ, таких как простагландин E₂ и простаглицлин. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 вызывают менее выраженные повреждения ЖКТ, чем неселективные НПВП, однако полностью проблему ЖКТ-осложнений не решают. Серьезной проблемой также является негативное воздействие НПВП на тонкую кишку (НПВП-энтеропатия). По данным многих авторов, частота поражения СО тонкого кишечника на фоне приема НПВП может даже превышать частоту поражения СО гастродуоденальной зоны. Также недостаточно изучены НПВП-индуцированные поражения толстой кишки, так называемая НПВП-колопатия. На сегодняшний день установлено, что НПВП могут индуцировать возникновение самых разнообразных поражений толстой кишки — от острого воспаления и эрозивно-язвенных поражений до хронических состояний, характеризующихся развитием фиброза и стриктур кишки. При этом ни распространенность, ни факторы риска НПВП-колопатии в полной мере не изучены. Имеются лишь единичные публикации в отечественной медицинской литературе, посвященные данной проблеме, что определяет необходимость ее дальнейшего, более углубленного изучения.

В настоящее время интенсивно изучается эффективность различных стратегий профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, таких как их целенаправленная эндоскопическая диагностика и первичная профилактика с учетом факторов риска, применение менее токсичных НПВП, комбинирование НПВП с антисекреторными и гастропротективными

средствами, эрадикация *H. pylori*, различные методы воздействия на кишечную микробиоту. В то же время, в отличие от НПВП-гастропатии, средств медикаментозного воздействия на НПВП-индуцированное повреждение кишечника с доказанной эффективностью на сегодняшний день нет. Требуются дальнейшие исследования эффективности при НПВП-энтеро- и колопатии сульфасалазина, селективных кишечных антибиотиков (рифаксимин), пробиотиков, синтетических аналогов простагландинов.

Таким образом, имеющиеся данные относительно негативных эффектов НПВП на различные отделы ЖКТ до сих пор являются неполными или противоречивыми. Отсутствует четкий подход к лечению и профилактике НПВП-индуцированной патологии тонкой и толстой кишки. Это определило целесообразность выполнения настоящей диссертационной работы.

Задачами данного исследования стали: определение частоты, сроков возникновения, характера, клинико-эндоскопических и функциональных особенностей НПВП-гастропатий в зависимости от демографических показателей, вида НПВП, ревматического заболевания, факторов риска, инфицированности *H. pylori*, состояния секреторной функции желудка и скорости опорожнения желудка (по данным ^{13}C -октаноевого дыхательного теста); изучение частоты и особенностей возникновения и течения НПВП-гастропатий в зависимости от генетического полиморфизма некоторых изоферментов системы цитохрома P450 (*CYP2C9*, *CYP2C19*); изучение частоты, клинических и эндоскопических особенностей НПВП-индуцированного поражения тонкого и толстого кишечника в зависимости от наличия синдрома избыточного бактериального роста и других нарушений кишечной микробиоты; оценка эффективности разных методов лечения и профилактики НПВП-индуцированных поражений различных отделов ЖКТ (эрадикация *H. pylori*, прием ИПП, цитопротекторов, антибиотиков, сульфасалазина); разработка алгоритмов оптимальной профилактики и лечения НПВП-индуцированной патологии ЖКТ.

В исследование включено 353 больных с различными РЗ, из них 133 мужчины (37,7%) и 220 женщин (62,3%), в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст $56,2 \pm 14,6$ лет), которые не менее одной недели принимали НПВП. РЗ были представлены ОА (39,1%), РА (35,1%), АС (11,3%), ПодА (9,1%) и РеА (5,4%). Больные получали следующие НПВП: диклофенак 47,0%, целекоксиб 12,4%, нимесулид 11,3%, эторикоксиб 9,1%, мелоксикам 8,5%, кетопрофен 7,9%, другие препараты — 3,7%. Проводились следующие лабораторные исследования: общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ), биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, билирубин, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины и др.), общие анализы мочи и кала, анализ кала на кальпротектин. Среди инструментальных методов для объективного подтверждения и оценки степени тяжести НПВП-индуцированных поражений ЖКТ использовались: видеоэндоскопическое исследование пищевода, желудка и ДПК (ВЭГДС, видеосистема EVIS EXERAIII, эндоскопы GIF-Q140, 160 "OLYMPUS", Япония) с биопсией, видеоэндоскопическое исследование толстой кишки (ВКС, видеосистема EVIS EXERAIII, эндоскопы CF-Q140I, Япония) с биопсией, видеокапсульная эндоскопия тонкой кишки (ВКЭ, система GIVEN IMAGING, Израиль), морфологическое исследование биоптатов СО, суточный внутрипищеводный рН-мониторинг, интрагастральная рН-метрия, установление наличия инфекции *H. pylori* (^{13}C -мочевинный дыхательный тест и/или быстрый уреазный C_{10} -тест), определение скорости опорожнения желудка (^{13}C -октановый дыхательный тест), установление наличия кишечного дисбиоза (анализ кала на дисбактериоз) и синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке (H_2 -лактолозный водородный тест). Определение генетического полиморфизма изоферментов системы P450 (*CYP2C9*, *CYP2C19*) проводили методом мультиплексной ПЦР с электрофоретической детекцией продуктов амплификации "SNP-ЭКСПРЕСС-SHOT"-PB и использованием тест-систем LITECH *CYP2C9* и *CYP2C19* ACE (Россия). По данным генотипирования

выявляли такие варианты полиморфизма цитохрома *CYP2C9* как *CYP2C9*2* (rs1799853) и *CYP2C9*3* (rs1057910), а также такие варианты полиморфизма цитохрома *2C19* как *CYP2C19*2* (rs4244285), *CYP2C19*3* (rs4986893) и *CYP2C19*17* (rs12248560).

Исследования показали, что поражение различных отделов ЖКТ возникает у большинства больных РЗ, регулярно принимающих НПВП (64%), причем НПВП-гастропатии — у 43,9% больных, НПВП-энтеропатия — у 24,9% больных и НПВП-колопатия — у 9,1% больных. Основными факторами риска развития НПВП-гастропатии у российских больных РЗ являются язвенный анамнез (ОШ 8,1), язвенное кровотечение в анамнезе (ОШ 6,1), инфекция *Helicobacter pylori* (ОШ 6,4), возраст старше 60 лет (ОШ 7,9), коморбидная патология: гастроэнтерологическая (ОШ 5,0) и кардиоваскулярная (ОШ 3,3), одновременный прием нескольких НПВП (ОШ 3,2), а также прием высоких доз НПВП (ОШ 3,0).

Полиморфизм изоферментов *CYP2C19*, в частности наличие аллеля *CYP2C19*17*1/*17*, достоверно повышает риск развития НПВП-гастропатии (НПВП-индуцированных язв) и может рассматриваться как дополнительный фактор риска этой патологии. Наличие генотипов *CYP2C9*2*1/*2*, *CYP2C19*2*1/*2* и *CYP2C19*2*1/*3* связано с достоверным повышенным риском развития ЖКТ-кровотечения на фоне приема НПВП. Инфекция *H. pylori* значительно повышает риск развития НПВП-гастропатии и НПВП-ассоциированного ЖКТ-кровотечения. При этом отмечается взаимосвязь между наличием *H. pylori* и тяжестью НПВП-гастропатии (по Ланза). Большинство больных с НПВП-индуцированным поражением ЖКТ имеют нарушения функции ЖКТ и признаки выраженных изменений микробиоты: синдром избыточного бактериального роста различной степени тяжести, диагностированный с помощью H_2 -лактолозного дыхательного теста, был отмечен у 50,0% больных с НПВП-энтеропатией и 43,8% больных с НПВП-колопатией. Установлена взаимосвязь между развитием НПВП-

индуцированного поражения разных отделов ЖКТ: сочетание НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии у 68,6%, НПВП-гастропатии и НПВП-колопатии у 28,6%, НПВП-гастропатии с НПВП-индуцированным поражением тонкой и толстой кишки — у 20,8% больных.

Цитопротекторы ребамипид и висмута трикалия дицитрат не уступают по эффективности ИПП при лечении НПВП-гастропатии. Цитопротектор ребамипид и эрадикация *H. pylori* являются эффективными методами профилактики развития НПВП-гастропатии. Невсасывающийся кишечный антибиотик рифаксимин эффективнее в сравнении с комбинированным пробиотиком, в отношении контроля клинических проявлений НПВП-энтеропатии и СИБР: на фоне приема этих препаратов клиническое улучшение отмечалось у 90,0% и 45,8%, подавление СИБР у 80,0% и 35,7% больных соответственно ($p < 0,05$). Цитопротектор ребамипид эффективен для лечения НПВП-энтеропатии: заживление эрозий и язв тонкой кишки по данным ВКЭ было достигнуто у 77,8% больных. Сульфасалазин эффективен для лечения НПВП-колопатии: при использовании этого препарата заживление эрозий и язв толстой кишки отмечалось у 75%, в контрольной группе (только отмена НПВП) — лишь у 37,5% больных ($p < 0,05$).

Конкретное участие автора в получении научных результатов.

Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, проанализированы отечественные и зарубежные источники литературы по теме научной работы, написан обзор литературы. Самостоятельно разработан дизайн обследования больных, сформулированы цель и задачи исследования, научно обоснованы подходы к ведению больных. При непосредственном участии автора проводилось клиническое, эндоскопическое, инструментальное обследование больных. Самостоятельно проведены накопление первичной документации, анализ полученных результатов, оформлены разделы диссертационной работы, сформулированы выводы и обоснованы практические

рекомендации. Автор самостоятельно подготовила основные публикации по теме исследования и представила результаты работы на научно-практических конференциях. Личный вклад автора в написание научных работ по теме диссертации составляет 85 %. Все соавторы указаны в публикациях.

Научная новизна исследования.

Впервые на большом клиническом материале было проведено комплексное изучение негативного влияния НПВП на все отделы ЖКТ у больных РЗ – желудка, тонкой и толстой кишки, включающее анализ клинических проявлений и эндоскопической картины, оценку нарушений микробиоты и функции ЖКТ, оценку значения различных факторов риска (включая генетическую предрасположенность), а также определение взаимосвязи между поражением разных отделов ЖКТ. Показана взаимосвязь между развитием НПВП-гастропатии, НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии.

Впервые при НПВП-гастропатии проведено генотипирование и установление полиморфизма изоферментов цитохромной системы CYP2C19 и CYP2C9. Сделан вывод, что дополнительным фактором риска развития НПВП-гастропатии является генетический полиморфизм изоферментов CYP2C19, в частности наличие аллеля CYP2C19*17*1/*17, а фактором риска НПВП-индуцированных ЖКК — генотипы CYP2C9*2*1/*2, CYP2C19*2*1/*2 и CYP2C19*2*1/*3.

Впервые была предложена модель прогнозирования риска развития НПВП-гастропатии и НПВП-индуцированного ЖКТ-кровотечения на основе оценки наличия ряда факторов риска.

Впервые проведено одномоментное сравнение различных методик лечения и профилактики НПВП-гастропатии у больных РЗ: применения ИПП, цитопротекторов ребамипида и висмута трикалия дицитрата, а также эрадикации *H. pylori*. Показано, что эффективность цитопротекторов (ребамипид, коллоидный висмут) в профилактике и лечении НПВП-гастропатии сопоставима с эффективностью ИПП.

Впервые проведена сравнительная оценка эффективности невсасывающегося кишечного антибиотика рифаксими́на и комплексного пробиотика для купирования клинических симптомов, связанных с поражением кишки и синдромом избыточного бактериального роста, а также эффективности ребамипида при энтеропатии и сульфасалазина при колопатии, возникших на фоне приема НПВП у больных РЗ.

Теоретическая и практическая значимость.

Результаты настоящей работы позволяют оптимизировать применение НПВП при лечении РЗ путем ранней диагностики, профилактики и своевременной терапии осложнений со стороны ЖКТ, связанных с этими препаратами. Обоснована необходимость комплексной оценки состояния ЖКТ у больных РЗ, получающих лечение НПВП. Обосновано внедрение в практику выявления таких факторов риска НПВП-гастропатии, как инфицированность *H. pylori* и полиморфизм изоферментов цитохромной системы CYP2C19 и CYP2C9.

Обосновано внедрение в практику исследования у больных, принимающих НПВП, наличия дисбиоза и синдрома избыточного бактериального роста (по H₂-ЛДТ) как важных факторов развития лекарственного поражения тонкой и толстой кишки. Выработаны показания для проведения эндоскопических методов с целью ранней диагностики НПВП-энтеропатии (видеокапсульная эндоскопия) и НПВП-колопатии (колоноскопия). Показаны возможности применения новых методов лечения и профилактики НПВП-гастропатии, в том числе ребамипида и висмута трикалия дицитрата, которые могут быть альтернативой ИПП. Обосновано применение ребамипида и эрадикации *H. pylori* как важных методов профилактики НПВП-гастропатии. Подтверждена возможность эффективного медикаментозного лечения НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии путем использования ребамипида, сульфасалазина и рифаксими́на (при развитии СИБР).

Методология и методы исследования.

Методологической основой настоящего диссертационного исследования явились научные положения и достижения отечественных и зарубежных авторов в области изучения РЗ. Проведена оценка клинической картины, лабораторно-инструментальных данных, показателей активности и функционального статуса 353 больных с различными РЗ, из них 133 мужчин (37,7%) и 220 женщин (62,3%), в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст $56,2 \pm 14,6$ лет), которые не менее одной недели принимали НПВП. РЗ были представлены ОА (39,1%), РА (35,1%), АС (11,3%), ПодА (9,1%) и РеА (5,4%). Проспективное сравнительное наблюдательное исследование больных в реальной клинической практике проводилось в течение 5 лет. Выполнен тщательный анализ лабораторных, инструментальных и клинических показателей НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, предложена модель прогнозирования риска развития НПВП-гастропатии и НПВП-индуцированного ЖКТ-кровотечения на основе оценки наличия ряда факторов риска.

Апробация работы.

Результаты исследования были доложены на Юбилейной двадцатой объединенной российской гастроэнтерологической неделе (г. Москва, Российская Федерация, 6–8 октября 2014 г.), European Gastroenterology Week (Vienna, Austria, 18–22 October, 2014), Annual European Congress of Rheumatology (Paris, France, 11–14 June 2014) и на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (г. Москва, 16 октября 2018).

Степень достоверности результатов проведенного исследования.

О достоверности полученных результатов и обоснованности выводов свидетельствует достаточное количество обследованных лиц (353 больных с различными РЗ); достаточный объем функциональных и лабораторных

исследований, выполненных с применением современных методик; адекватный статистический анализ числовых данных. Для анализа результатов исследования использовались методы вариационной статистики с расчетом частотных характеристик исследуемых показателей, средних величин и оценки их вариабельности. Для оценки статистической значимости разницы между сравниваемыми группами использовались: критерий Пирсона χ^2 для сравнения частотных характеристик, t-критерий для сравнения частотных характеристик и средних величин, а также критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. В случае малого числа пациентов в подгруппах по некоторым клиническим параметрам (5 и меньше) оценка значимости межгрупповой разницы по частотным характеристикам проведена по критерию Фишера.

Полнота изложения материалов диссертации в публикации

По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, в том числе 15 статей в журналах, соответствующих критериям и перечню рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Внедрение полученных результатов исследования в практику.

Основные результаты исследования внедрены в практическую работу терапевтического отделения ГБУЗ РК «Симферопольская ГКБ №7», гастроэнтерологическое и ревматологическое отделение ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко». Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе при подготовке студентов кафедры Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный Университет имени В.И. Вернадского».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

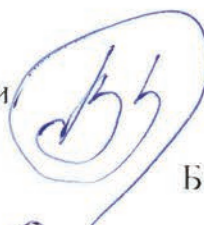
По актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне и научно- практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых

степеней» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (постановление правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация Балабанцевой Анны Павловны «НПВП-индуцированное поражение проксимальных и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.22 - ревматология, 14.01.04 – внутренние болезни.

Заключение принято на заседании проблемной комиссии по терапии и внутренней медицине Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский Федеральный Университет имени В.И. Вернадского». На заседании присутствовало 15 чел. Результаты голосования: «за» – 14 человек, «против» – 0 человек, «воздержалось» – 0 человек, «не голосовало» – 1 человек (научный руководитель диссертанта, проф. Кляритская И.Л.) .), протокол №6 от 29 июня 2018г.

Председатель проблемной комиссии
по терапии и внутренней медицине
д.мед.н., профессор



Белоглазов В.А.

Секретарь
к.мед.н., ассистент



Шадчнева Н.А.