



МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ

г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, 6, 194044

«21» 11 2019 г. № 4/10/1219
На № _____

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника

Военно-медицинской академии

имени С.М. Кирова

по учебной и научной работе

доктор медицинских наук, профессор

«21» 11 2019 г. Б. Котив



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Первуниной Татьяны Михайловны «Кардиоренальные взаимоотношения при изолированных и сочетанных пороках сердца и почек у детей», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.08 – педиатрия; 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы выполненной работы и ее связь соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Диссертационная работа Первуниной Татьяны Михайловны «Кардиоренальные взаимоотношения при изолированных и сочетанных пороках сердца и почек у детей» посвящена одной из актуальных проблем педиатрии – врожденным аномалиям (порокам развития) у детей. Спектр хронических заболеваний у детей, в отличие от взрослых, характеризуется более высокой частотой врожденных аномалий развития и наследственных заболеваний. Врожденные пороки развития (ВПР) – большая гетерогенная группа, в которой выделяются изолированные, множественные и системные аномалии. ВПР являются одной из основных проблем современной медицины, представляя собой наиболее серьезные отклонения в здоровье

детей. В Российском регистре пороков развития врожденные пороки сердечно-сосудистой системы по распространенности занимают первое, мочевыделительной системы – 3 место. Эти данные соответствуют результатам зарубежных исследований. Причины ВПР мультифакторны – наследственные, средовые, экзогенные и эндогенные. Очевидно, что число детей с пороками развития, учитывая неблагоприятные факторы внешней среды, воздействующие на организм беременной женщины (нарушение экологии, дефициты питания и т.д.), уточняющие и нарушающие генетическую программу развития плода и младенца, в перспективе может увеличиться, о чем свидетельствуют данные многочисленных современных исследований. С другой стороны, достижения медицины по лечению и выхаживанию детей с ВПР, в том числе, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, способствуют увеличению доли таких пациентов в популяции. Этот факт переводит проблему ВПР из чисто педиатрической в общемедицинскую, сближая задачи педиатрии с задачами других специальностей – терапевтов, нефрологов, урологов и др. В резолюции Всемирной Ассамблеи ВОЗ всем государствам предписывается содействовать мероприятиям по профилактике и укреплению здоровья детей с пороками развития, в том числе, проведению исследований в области этиологии, диагностики, профилактики (Информационный бюллетень ВОЗ № 370, октябрь 2012).

Несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме ВПР, работы, посвященные комплексному изучению взаимоотношений сердечно-сосудистой и мочеполовой системы при пороках развития сердца и почек у детей, в том числе сочетанных, немногочисленны, а полученные результаты нередко противоречивы. Между тем, имеется большое количество данных, свидетельствующих об особых, тесных взаимоотношениях между органами сердечно-сосудистой системы и мочевыделительной системы, миокардиальной и почечной функциями. Эти связи, подтвержденные современными исследованиями, позволили

сформулировать понятие «кардиоренальный синдром» (КРС), который определяется как сочетанное поражение мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем или состояние, при котором сочетание дисфункции почек и сердца усугубляет нарушение функции каждого органа.

Работа выполнена в соответствии с планом научной работы Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения России. Научные консультанты: доктора медицинских наук Татьяна Кимовна Кручина и Ольга Михайловна Моисеева.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций рассматриваемой диссертации следует признать высокой и соответствующей современным требованиям ВАК РФ.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что в ходе проведения диссертационной работы использованы современные методики сбора и обработки информации. Достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Т. М. Первуниной, определяются достаточным объемом исследований, современными методами диагностики, корректной статистической обработкой полученных результатов.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Получены новые данные о распространенности и структуре КРС у детей. Охарактеризована распространенность и структура сочетанных поражений сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем в группах пациентов с болезнями и пороками системы кровообращения и мочеполовой системы.

Проанализировано влияние неблагоприятных медико-социальных факторов антенатального периода, здоровья родителей, на развитие сочетанных ВПР сердца и почек у детей. Охарактеризованы особенности

клинического течения, лабораторных показателей пациентов с сочетанными ВПР сердца и почек.

Дана оценка кардиоренальных взаимоотношений у детей с изолированными и сочетанными ВПР сердца и почек, рожденных с задержкой внутриутробного развития и с массой тела менее 2500 г.

Определено значение генетических факторов в формировании сочетанных ВПР сердца и почек у детей. Разработаны математические прогностические модели риска хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек и наиболее часто осложняющих послеоперационное течение лейкоцитурии и протеинурии.

Разработана модель персонифицированного подхода ведению детей с сочетанными пороками сердца и почек и подтверждена ее эффективность.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Практическая значимость работы состоит в предоставлении здравоохранению информации о распространенности кардиоренального синдрома (КРС), что позволит разработать систем профилактических мероприятий и алгоритм ведения пациентов. Предложены критерии включения в группу риска новорожденных с сочетанными ВПР сердца и почек и критерии стратификации риска детей с сочетанными пороками. Представлены признаки для детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития и массой тела менее 2500 г, позволяющие предположить наличие сочетанных ВПР сердца и почек. Предложен алгоритм генетического обследования пациентов с сочетанными ВПР сердца и почек. Динамика концентрации цистатина, скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по цистатину, и липокалина после хирургической коррекции врожденных пороков сердца (ВПС) может быть предиктором снижения частоты «кардиоваскулярных событий» и маркером острого повреждения почек. Разработан и апробирован персонифицированный подход к ведению детей с сочетанными ВПР сердца и почек.

Структура и содержание работы

Диссертация построена по традиционному типу, написана на 284 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований с изложением общей характеристики обследованных пациентов, дизайна исследования, используемых методов, собственных результатов, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 494 источника, из них 109 отечественных и 385 зарубежных. Диссертация имеет 5 приложений, проиллюстрирована 70 таблицами и 49 рисунками. Таблицы и рисунки хорошо отражают результаты проведенного исследования.

По теме диссертации опубликовано 54 печатные работы, из них 26 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ и 4 статьи в зарубежных журналах, 2 главы в монографиях, 2 учебно-методических пособия, 7 статей в журналах и сборниках, 13 в тезисах конгрессов, съездов, конференций.

В автореферате и опубликованных научных трудах достаточно полно представлено содержание диссертации.

В обзоре литературы подчеркивается значимость изучения кардиоренальных взаимоотношений у здорового и больного человека, дается определение понятия «кардиоренальный синдром» (КРС). Приводятся конкретные сведения относительно частоты и спектра кардиоренальных взаимоотношений при разных патологических состояниях, приводятся сведения о современных методах диагностики КРС.

Поскольку в качестве модели изучения кардиоренальных взаимоотношений автор диссертации избрала ВПР сердца и почек, в работе приводятся современные сведения о распространенности и структуре данной патологии как в России, так и за рубежом. Приводятся современные сведения относительно происхождения данной патологии, в том числе, сведения о генетических детерминантах ВПР. Анализируются современные сведения о причинах сочетанных ВПР сердца и почек, приводится описание ряда синдромов, в которых в качестве отдельных компонентов участвуют

сердечно-сосудистая и мочевыделительная системы. Подчеркивается значимость эпигенетических механизмов в развитии ВПР. Анализируются публикации, посвященные факторам фетального программирования, влияющим на формирование органов сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем плода (нарушение маточно-плацентарной перфузии, задержка внутриутробного развития плода, дефицитное питание беременной женщины, курение, сахарный диабет у матери и др.). Рассматривается влияние отдельных неблагоприятных факторов на процессы фетального программирования. Очевидно, что фетальное программирование может иметь последствия и для следующих поколений.

Резюмируя имеющиеся публикации о кардиоренальных взаимоотношениях при ВПР сердца и почек, автор отмечает, что в настоящее время отсутствуют исследования, посвященные комплексному изучению взаимоотношений сердечно-сосудистой системы у детей с пороками почек и сердца. Учитывая сложность рассматриваемой проблемы, автор справедливо утверждает, что ведение таких больных требует особого, персонализированного подхода.

В главе 2 дается подробная клиническая характеристика обследованных групп пациентов, описываются дизайн, методы исследования, использованные в работе (общеклинические, лабораторные, генетические, инструментальные), статистические методы обработки результатов.

Глава 3 «Кардиоренальные взаимоотношения у детей Санкт-Петербурга» содержит сведения, полученные в ходе ретроспективного исследования медицинской документации.

Во-первых, был проведен анализ амбулаторных карт приема 135 524 ребенка (19,64 % детского населения Санкт-Петербурга), обратившихся в 2012-2014 годах в СПб ГУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей» к разным специалистам и установлена частота распространенности в мегаполисе сочетанных поражений сердца и почек в группах пациентов с болезнями системы кровообращения и болезнями мочеполовой системы.

Далее, с целью изучения распространенности и структуры КРС проведен анализ 4316 медицинских карт детей, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом и нефрологическом отделениях СПб ГУЗ «Детская городская больница № 2 святой Марии Магдалины) в 2011-2012 гг.

Для изучения распространенности и структуры сочетанных ВПР сердечно-сосудистой и мочеполовой систем у детей были проанализированы 445 протоколов вскрытий, проведенных в патологоанатомическом отделении ДГБ № 2 святой Марии Магдалины. Анализ этих данных позволил выяснить структуру аномалий развития мочеполовой и сердечно-сосудистой систем среди умерших детей. По результатам проведенного анализа была подтверждена высокая частота сочетаний ВПР мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем. На основании того, что структура сочетанных ВПР мочеполовой и сердечно-сосудистой систем отличается от популяционного регистра изолированных пороков, предположение диссертанта о наличии общего механизма нарушений эмбриогенеза, представляется вполне обоснованным.

Материалы, представленные в данной главе, уникальны по своему объему и качеству. Анализ их проведен всесторонне и очень тщательно. Выводы, сделанные автором, вполне обоснованы и логичны.

В основной этап исследования было включено 529 детей в возрасте от 1 дня до 18 лет с врожденными пороками сердца и почек или их сочетаниями, проходивших обследование и лечение на базе отделений педиатрии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМЦИ имени В. А. Алмазова» и 30 здоровых детей контрольной группы.

В главе 4 «Особенности клинических и эхокардиографических показателей пациентов с врожденными пороками сердца, почек и сочетанными пороками сердца и почек. Оценка факторов фетального программирования» дается подробная характеристика групп наблюдаемых детей, проводится анализ клинических и эхокардиографических показателей

у детей как с изолированными, так и с сочетанными ВПР сердца и почек. В частности, подробно анализируются жалобы пациентов, клинические признаки сердечной недостаточности, характер физического развития детей, анализируется частота внутриутробной задержки физического развития, продолжительность грудного вскармливания. Анализируются данные не только эхокардиографического, но и электрокардиографического исследования, в том числе, частота различных нарушений сердечного ритма и проводимости в исследуемых группах детей.

Представлены результаты анализа осложнений ВПР почек. Безусловно, основное внимание уделено инфекции мочевых путей как в группе с изолированным пороком почек, так и при сочетании ВПР почек и сердца. При пороках мочевыделительной системы, ввиду особенностей кровообращения, нарушения оттока мочи и т.д. инфицирование мочевых путей является частым осложнением. Однако и при кардиохирургических операциях нередко развивается острое повреждение почек, особенно если имеет место длительная катетеризация мочевыводящих путей (катетерассоциированная инфекция).

Диссертантом представлены результаты обследования 16 пациентов с врожденными пороками сердца и сочетанными ВПР сердца и почек, которым была проведена хирургическая коррекция пороков сердца. Цель исследования – выявить на внутренней поверхности мочевых катетеров микробные сообщества (колонии и биопленки) потенциальных возбудителей, способствующих развитию инфекционного процесса. Был проведен микробиологический анализ катетеров и испражнений, молекулярно-биологический анализ полученных культур, электронно-микроскопический анализ внутренней поверхности катетеров. С внутренней поверхности стенок катетеров у всех пациентов выделены культуры различных микроорганизмов. Среди грамотрицательных чаще всего выделялась *E. coli*. У 60 % культур *E. coli*, выделенных со стенок мочевых катетеров методом ПЦР, определены гены α -гемолизинов, способствующих формированию

бактериальной биопленки. У 13 пациентов (81,3 %) были обнаружены микроорганизмы нитевидной формы, аналогичные актиномицетам, которые входят в состав нормальной микрофлоры человека. Автор резонно предполагает, что выявленные впервые в послеоперационном периоде на поверхности мочевого катетера бактерии могут в определенных условиях способствовать развитию инфекционного процесса в мочевых путях.

С целью выявления и изучения неблагоприятных факторов фетального программирования, которые могли стать причиной развития ВПР сердца и почек, проведен анализ периконцепционного, плацентарного, внутриутробного и перинатального периодов. В частности, анализировались возраст родителей, состояние их здоровья, течение беременности и родов, причины внутриутробной задержки развития плода и т.д. При проведении многофакторного дисперсионного анализа выявлено 12 признаков, имевших достоверную связь с сочетанными ВПР сердца и почек. Из них 4 фактора относятся к наследственным (болезни мочеполовой системы матери, болезни сердечно-сосудистой системы отца и матери, болезни мочеполовой системы отца); 4 фактора – к антенатальному периоду (угроза прерывания, гестоз 1-й половины беременности, нефропатия, гестоз 2-й половины); 4 фактора – к непосредственному развитию ребенка (сердечная недостаточность, инфекция мочевой системы, задержка внутриутробного развития, дефицит массы тела). Отдельно изучены факторы фетального программирования у 62 детей с сочетанными ВПР сердца и почек с задержкой внутриутробного развития и массой тела менее 2500 г.

В главе 5 «Особенности лабораторных показателей детей с врожденными пороками сердца, почек и сочетанными пороками сердца и почек» диссертант представляет результаты таких исследований клинического анализа крови, общего анализа мочи, посевов мочи на флору, биохимических анализов крови, анализирует их, с целью поиска взаимосвязи применительно к различным группам обследованных пациентов.

В этой главе анализируются результаты изучения функционального состояния почек до и после хирургической коррекции врожденных пороков сердца (ВПС). Основанием для такого анализа послужило то, что при хирургическом вмешательстве в условиях искусственного кровообращения отмечается снижение сердечного выброса, что наряду с другими факторами (использование нефротоксичных препаратов, реперфузионных осложнений и др.) может способствовать развитию острого почечного повреждения. Наиболее важным фактором риска послеоперационного повреждения почек является высокий уровень креатинина сыворотки крови.

Автором проанализировано влияние оперативного лечения на ряд показателей у 40 пациентов с ВПС. Сопоставлялась динамика концентраций цистатина и липокалина с рутинными методами оценки функционального состояния почек (креатинин и мочевины) после хирургических вмешательств по поводу ВПС с применением аппарата искусственного кровообращения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у детей раннего возраста (до 2-х лет) более четкое представление о динамике послеоперационного процесса позволяет получить исследование цистатина и липокалина. У детей старше 2-х лет течение послеоперационного периода целесообразно оценить по динамике концентрации цистатина и скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по цистатину, что более информативно, чем в случае расчета скорости клубочковой фильтрации по креатинину.

При изучении анализов мочи до и после операции были выявлены изменения (лейкоцитурия, протеинурия), что по мнению автора, является признаком, подтверждающим концепцию КРС. Поскольку даже небольшая степень острого повреждения почек значительно увеличивает риск инфицирования мочевой системы при катетеризации мочевыводящих путей в связи с оперативным вмешательством по поводу ВПС, автором с помощью многофакторного анализа проведено моделирование наиболее часто встречающихся в послеоперационном периоде признаков (протеинурия, лейкоцитурия) и предложены схемы («деревья») принятия решений для

оптимизации прогнозирования этих состояний, разработана схема принятия решения о риске развития инфекции мочевой системы в послеоперационном периоде.

В главе 6 «Генетическое обследование пациентов с пороками развития сердца и почек. Структура кардиоренальных взаимоотношений» представлены результаты генетического обследования 377 детей, находившихся в отделении сердечно-сосудистой хирургии института имени В. А. Алмазова. У 10,3 % детей (39 пациентов из 377) были подтверждены различные генетические синдромы. С наибольшей частотой встречались синдром Дауна – 28 детей, синдром Ди Джорджи – 3 детей, синдром Шерешевского-Тернера – 3 детей. На следующем этапе исследования была сформирована группа из 25 детей с сочетанными ВПР сердца и почек, которым был проведен полногеномный высокоразрешающий молекулярно-цитогенетический анализ с помощью подхода сравнительной геномной гибридизации на ДНК-микрочипах (array-CGH). В результате проведенной геномной гибридизации у 12 % (3 из 25) детей были впервые выявлены известные аномалии (синдромы Дауна и Ди Джорджи) при отсутствии характерных для таких больных фенотипов. Еще у 20 % (5 из 25) больных выявлены микроструктурные аномалии хромосом, приводящие к изменениям в различных генах. Автор делает вывод о том, что учитывая высокую распространенность структурных поломок у детей с ВПР, информативно включение в протоколы ведения детей с сочетанными ВПР сердца и почек цитогенетического анализа для более точного определения терапевтической и хирургической тактики ведения.

В главе 7 «Принципы терапии и персонифицированный подход к ведению детей с сочетанными врожденными пороками развития сердца и почек» анализируются методы лечения в группе обследованных больных (хирургические и терапевтические). Предлагается осуществлять персонифицированный подход к ведению пациентов с сочетанными ВПР

сердечно-сосудистой и мочевыводящей систем, что предполагает следующую этапность:

1. Пренатальная диагностика ВПР сердца и почек;
2. Персонафицированное постнатальное наблюдение и лечение ребенка с сочетанным ВПР сердца и почек;
3. Персонафицированное наблюдение ребенка в поликлинике.

Проведен сравнительный анализ 2 групп пациентов с сочетанными ВПР сердца и почек: 1 группа сравнения – стандартный метод диагностики и лечения по общепринятым методам ведения детей, 2 группа – персонафицированный подход. Анализ результатов контрольного обследования показал преимущества персонафицированного ведения пациентов. Он позволяет раньше типировать ВПР и начинать хирургическую коррекцию; осуществлять квалифицированное кардиологическое и нефрологическое наблюдение, проводить кардиопротекцию и нефропротекцию, что способствует благоприятному течению заболевания (уменьшению прогрессирования сердечной недостаточности и хронической болезни почек), существенному снижению младенческой смертности, значительному улучшению прогноза.

Диссертация представляет собой завершенное исследование. Аккуратно и качественно оформлена. Тема и содержание соответствует утвержденным научным специальностям. Цели и задачи диссертационного исследования сформулированы корректно. Задачи работы соответствуют поставленной цели и полностью реализованы в выводах, которые соответствуют полученным результатам исследования, подтверждены фактическим материалом, аргументированы и достоверны. Основные положения диссертации отражены в автореферате. Опубликованные научные работы полностью соответствуют тематике и содержанию диссертации.

Работа написана хорошим литературным языком, легко читается. Соискателем проявлено умение логично излагать результаты исследования и формулировать выводы. Достоверность и обоснованность полученных

результатов и выводов обеспечены построением программы исследования, организацией диссертационной работы, использованными методиками и методами статистической обработки.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Практическая значимость работы состоит в представлении практическому здравоохранению информации о распространенности изолированных и сочетанных ВПР почек и сердца, кардиоренальных взаимоотношениях при этих состояниях, что будет способствовать распознаванию этой патологии и разработке персонафицированных схем ведения и лечения при выявлении. Предложены критерии включения в группу риска детей с сочетанными ВПР сердца и почек новорожденных, критерии стратификации риска детей с сочетанными пороками. Представлены признаки для детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития и массой тела менее 2500 г., позволяющие предположить наличие сочетанных ВПР сердца и почек. Предложен алгоритм генетического обследования пациентов с сочетанными ВПР сердца и почек. Динамика концентрации цистатина и липокалина в сыворотке крови, скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по цистатину после хирургической коррекции ВПС может быть предиктором снижения частоты «кардиоваскулярных событий» и маркером острого повреждения почек. Разработан и апробирован персонафицированный подход к ведению детей с сочетанными ВПР сердца и почек.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику и научную деятельность ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2), СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1 (198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14); СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 2 святой Марии Магдалины» (199053, Санкт-Петербург, Василеостровский район, 2 линия, дом 47); СПб КДЦД (192289, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 36, корп. 2).

Результаты работы могут быть использованы в практической деятельности педиатрических, детских кардиологических, кардиохирургических, нефрологических и урологических отделений стационаров, педиатров, детских кардиологов и нефрологов амбулаторного звена и диагностических центров.

Заключение

Диссертация Первуниной Татьяны Михайловны «Кардиоренальные взаимоотношения при изолированных и сочетанных врожденных пороках сердца и почек у детей» представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.08 – педиатрия и 14.01.05 – кардиология является законченной научно-квалификационной работой, в которой получены новые данные, касающиеся ранней диагностики и ведения пациентов детского возраста с ВПР почек и сердца, как изолированных, так и сочетанных. Проблема врожденной патологии у детей многогранна, но работ, посвященных теме кардиоренальных взаимоотношений при изолированных и сочетанных пороках сердца и почек, крайне мало, и их результаты весьма противоречивы. Ценность представленной работы заключается в том, что на основании беспрецедентно большого фактического материала (данные медицинской документации, клинические наблюдения, включая наблюдение за пациентами в динамике, современные лабораторные и инструментальные исследования) получен уникальный по объему и полноте материал, позволивший сделать автору существенный вклад в медицинскую науку и практику – подробно изучены и описаны новые данные относительно кардиоренальных взаимоотношений при ВПР у детей, изучены факторы фетального программирования развития ВПР, сформулированы и с успехом апробированы на практике методы персонализированного ведения таких пациентов. Практические рекомендации сформулированы автором работы четко. Все вышеизложенное позволяет квалифицировать представленную работу как большое научное достижение, имеющее медицинское и социальное значение.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук.

Диссертация обсуждена, отзыв утверждён на межкафедральном совещании кафедр детских болезней и пропедевтики детских болезней 12 ноября 2019 года (протокол № 3).

Старший преподаватель кафедры детских болезней
кандидат медицинских наук доцент

Тихонов Василий Васильевич

Заведующий кафедры детских болезней
доктор медицинских наук доцент

Арсентьев Вадим Геннадьевич

Заведующий кафедры пропедевтики внутренних болезней,
доктор медицинских наук профессор

Кучмин Алексей Николаевич

Подписи Тихонова В.В., Арсентьева В. Г., Кучмина А.Н. заверяю
Начальник отдела кадров Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова



Д. Е. Гусев