

*ФГБОУ ВО КеМГМУ МЗ РФ
Кемеровский кардиологический диспансер
ФГБУ НИИ КПССЗ*

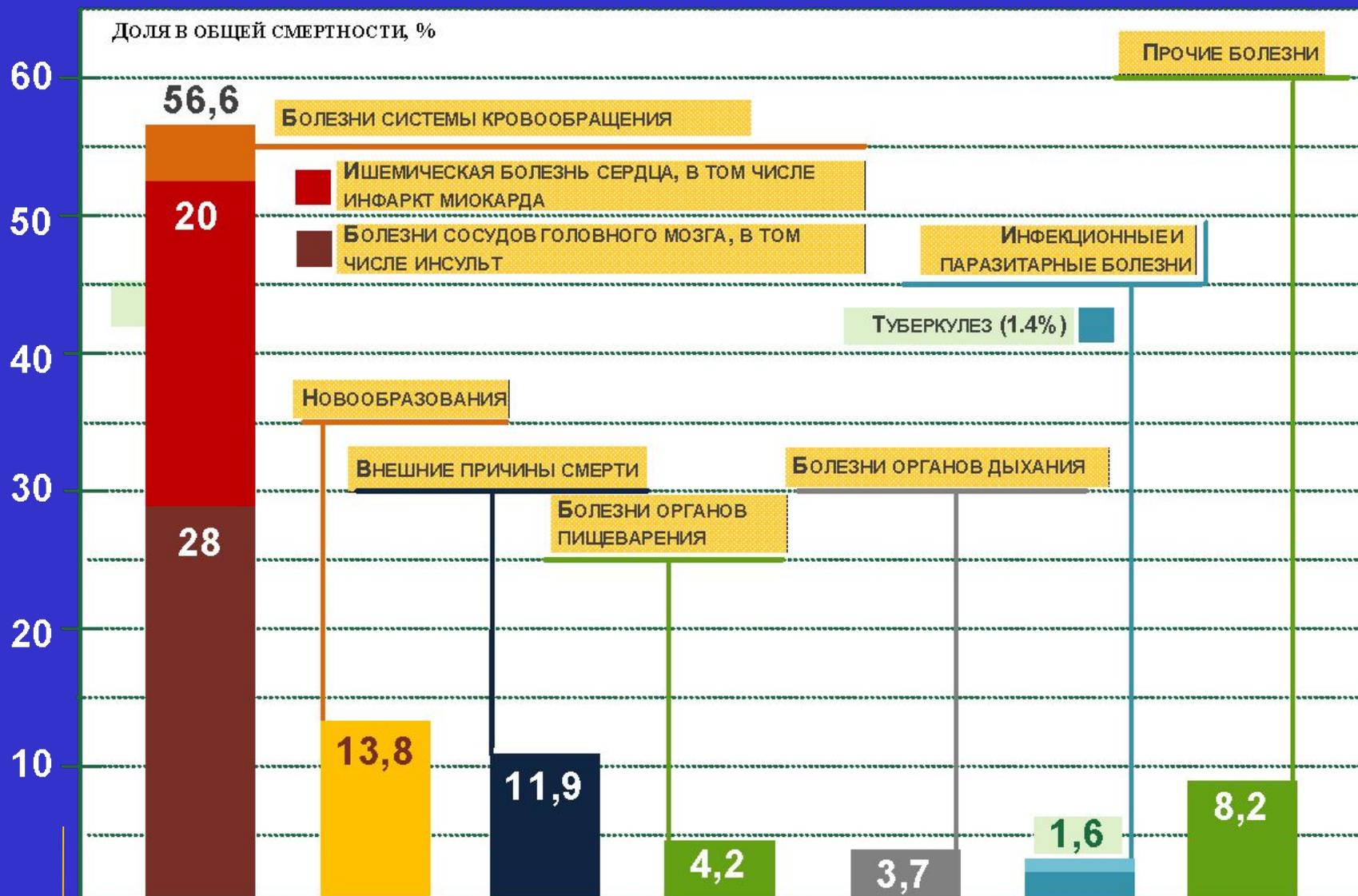
Влияние ранней коррекции гомеостаза на клиническую картину инфаркта мозга



Руководитель РСЦ №1, д.м.н.
профессор Коваленко А.В.

Кемерово 2016

Структура причин смертности населения Российской Федерации (2008 г.)



Церебральный инсульт

Заболеваемость

(на 100 тыс. населения) – 349

в том числе:
повторным – 68

Смертность

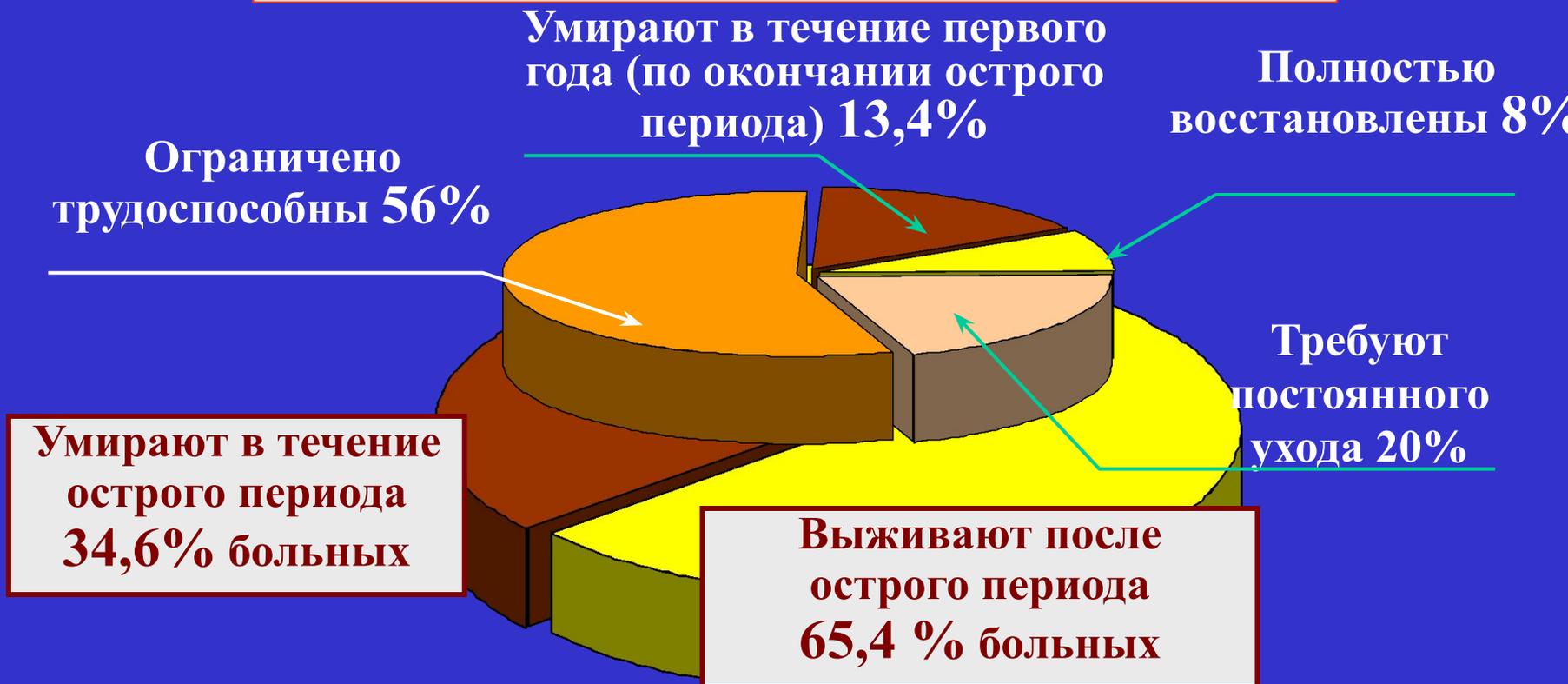
(на 100 тыс. населения) – 175,

в том числе:

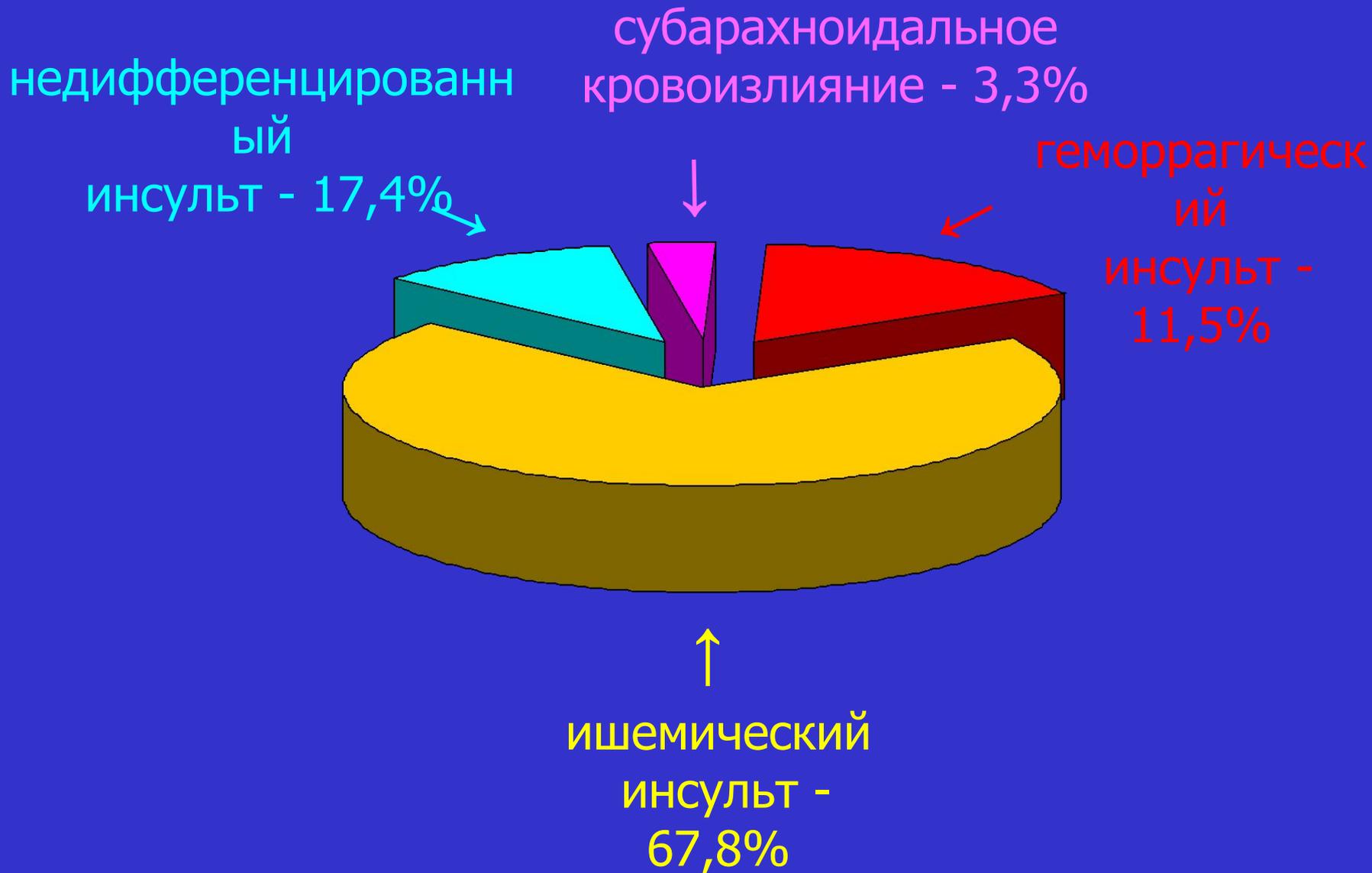
трудоспособного возраста – 41

Летальность за год – 48 %

Структура исходов инсульта



Основные типы инсультов в Российской Федерации

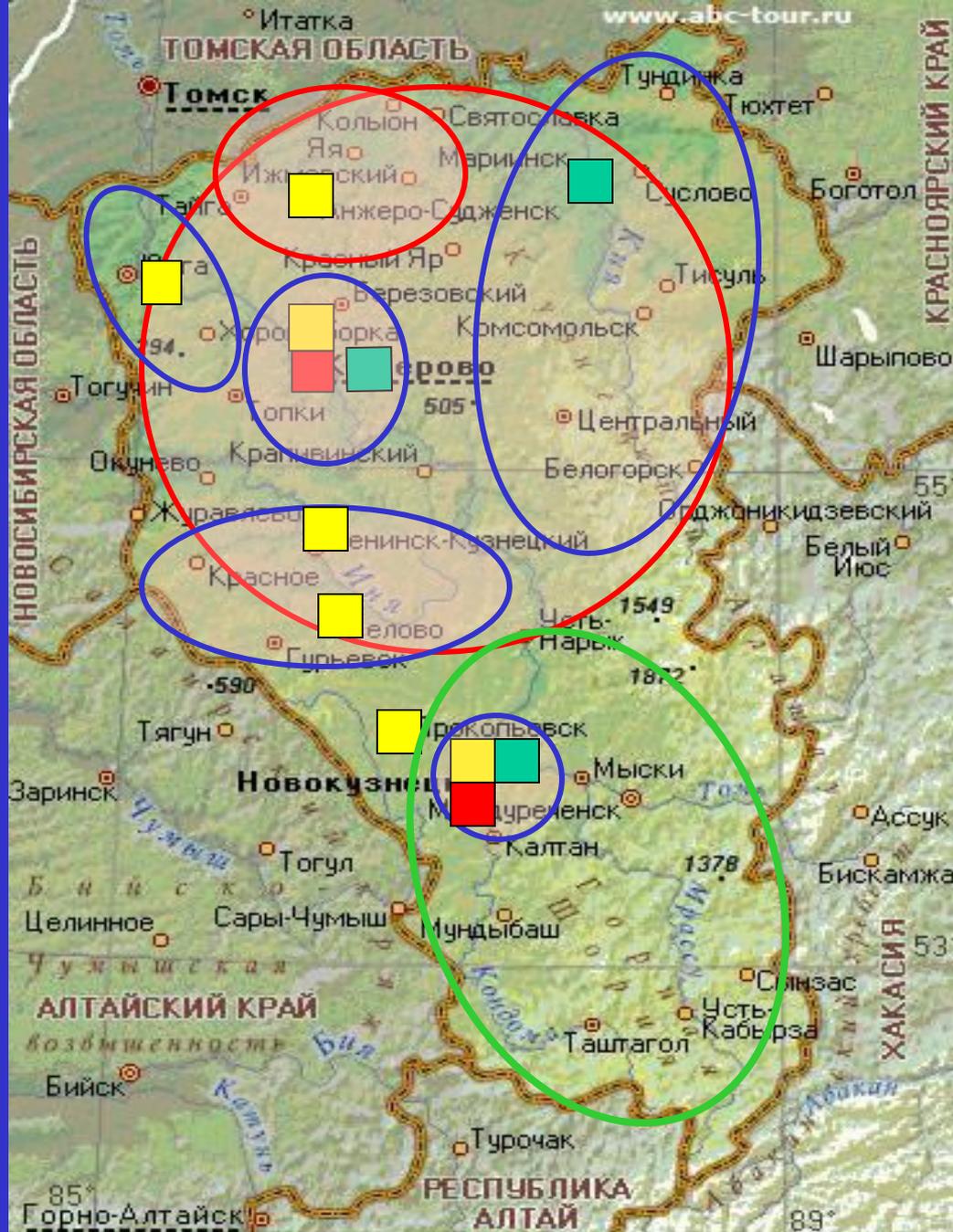


Выжившие после инсульта

- Возвращение к труду 10 %
- Гемипарез 48 %
- Неспособность ходить 22 %
- Полная или частичная недееспособность 24 – 53 %
- Афазия 12 – 18 %
- Депрессия 32 %



Структурные подразделения

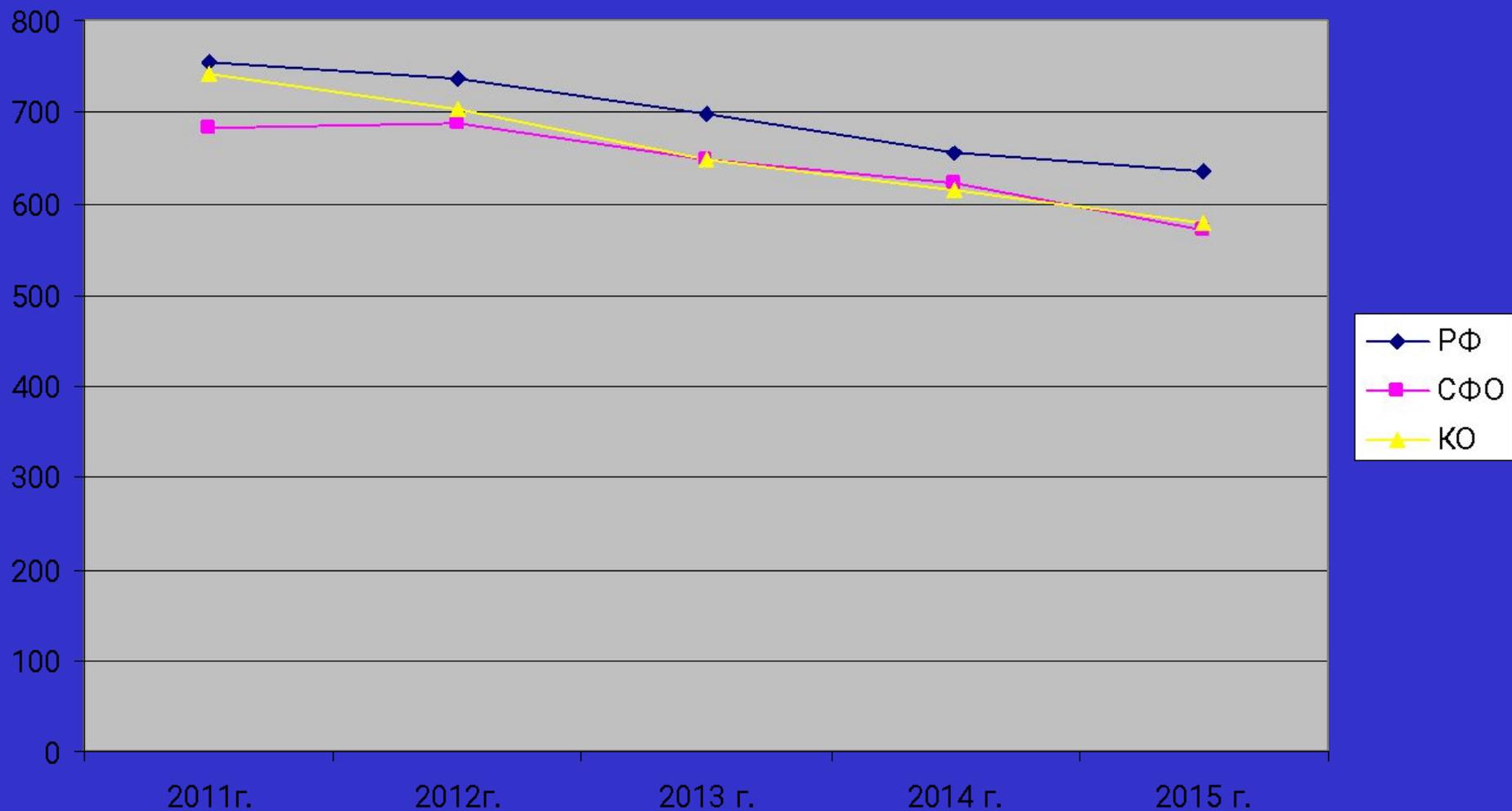


 Региональный центр для больших с ССЗ

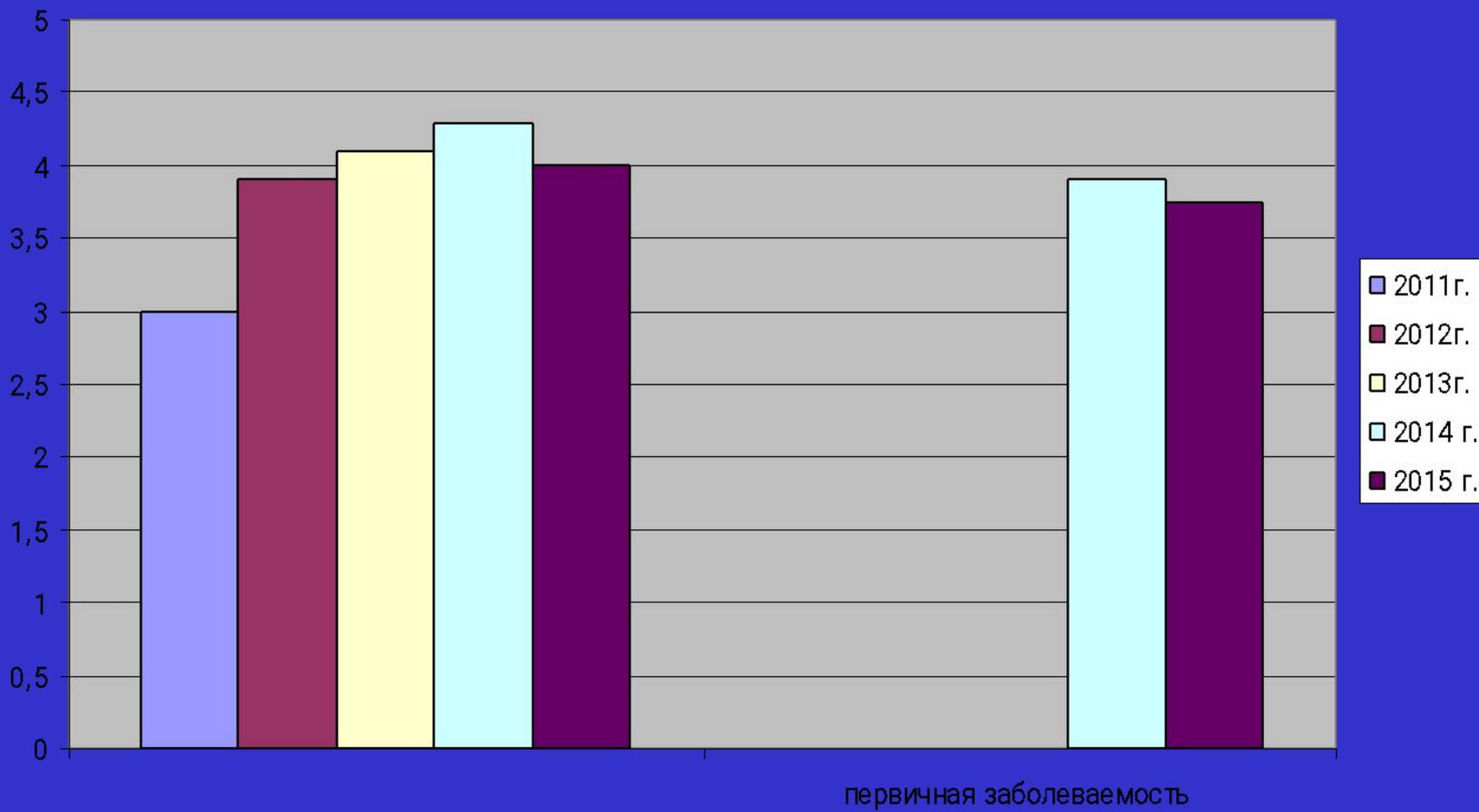
 ПСО для больших с ССЗ

 Планируемые ПСО с 2016г.)

Общая смертность в регионе от БОК (на 100 000 взрослого населения)

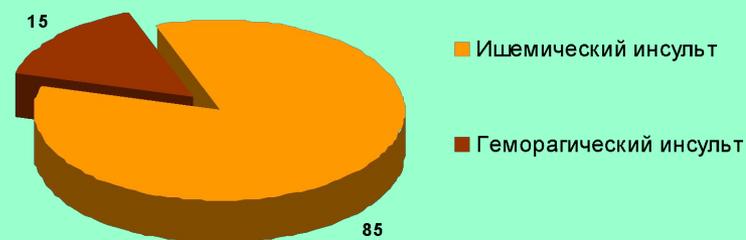


Заболеваемость ОНМК в Кемеровской – на 1000 взрослого населения

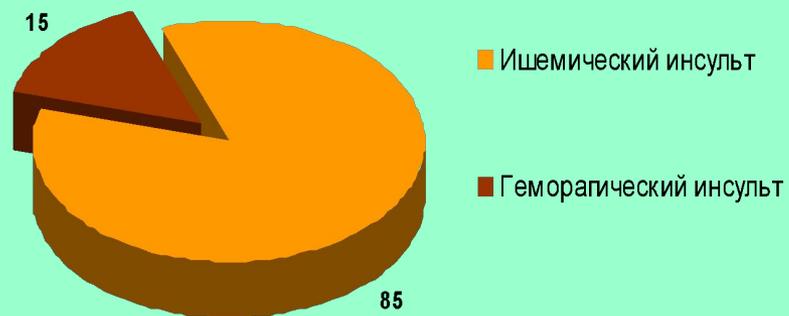
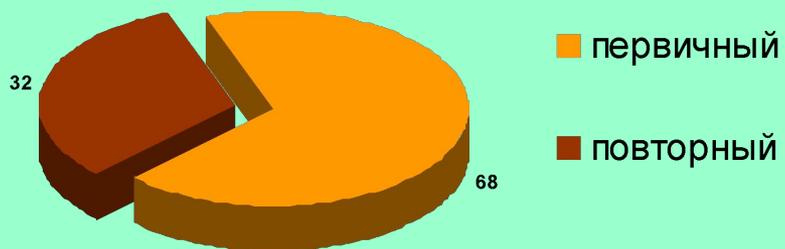


Структура инсульта

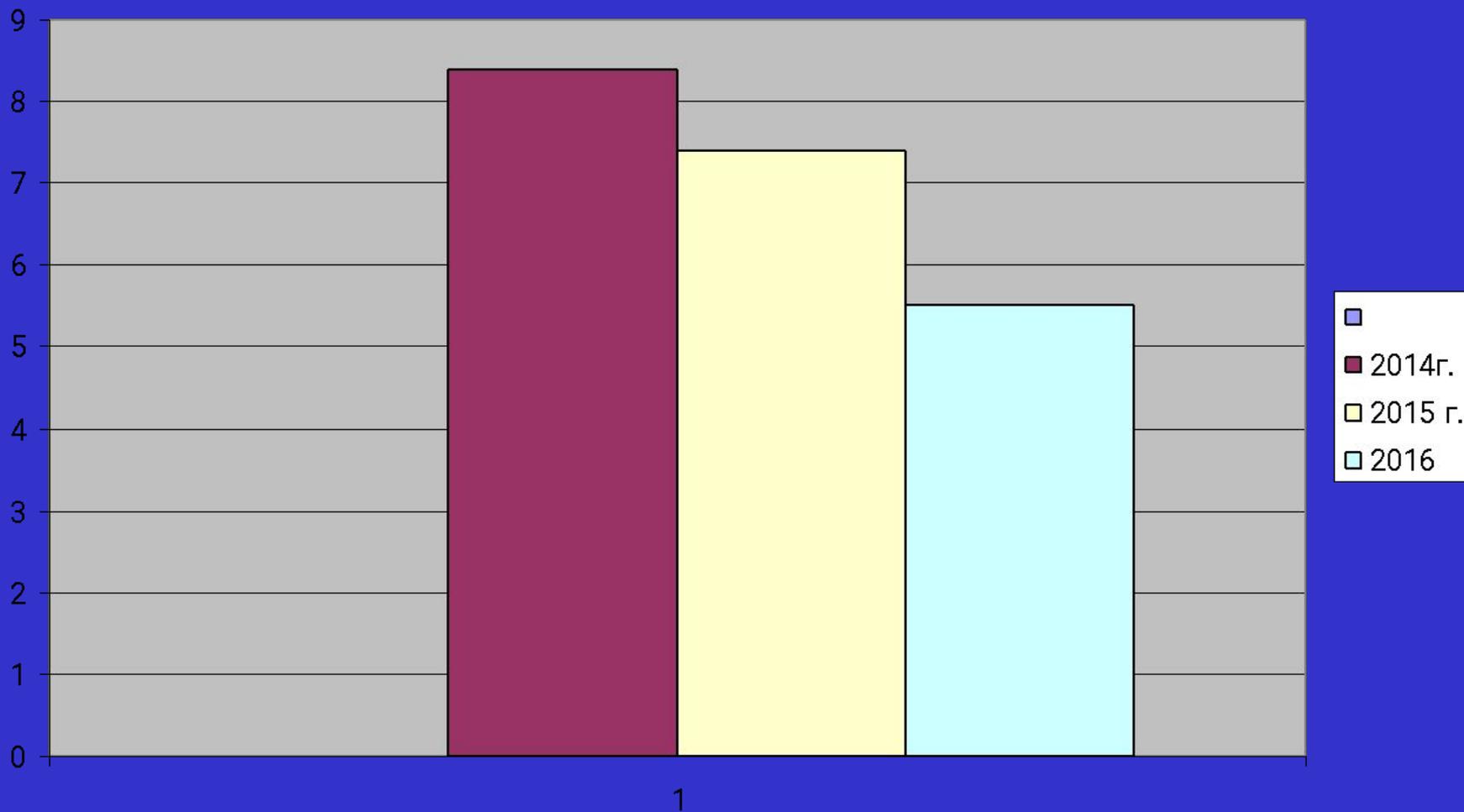
2015 г.



2016 г.



Первичный выход на инвалидность после ОНМК

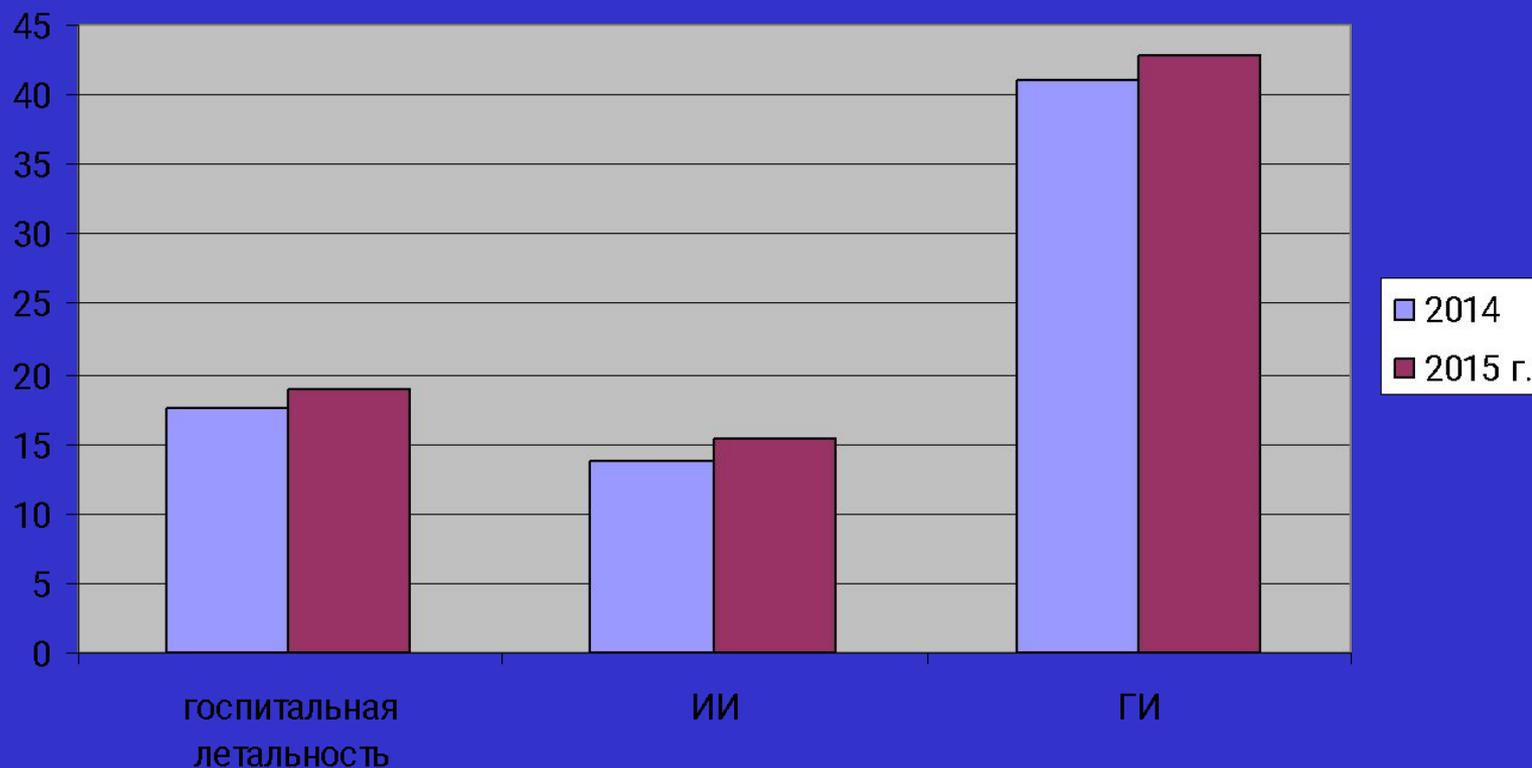


Госпитальная летальность в регионе от ОНМК

Умерло в стационарах Кемеровской области с диагнозом инсульт в абсолютных числах

2014 г. – 1904 человек

2015 г. - 2206 человека (на 302 человека больше)

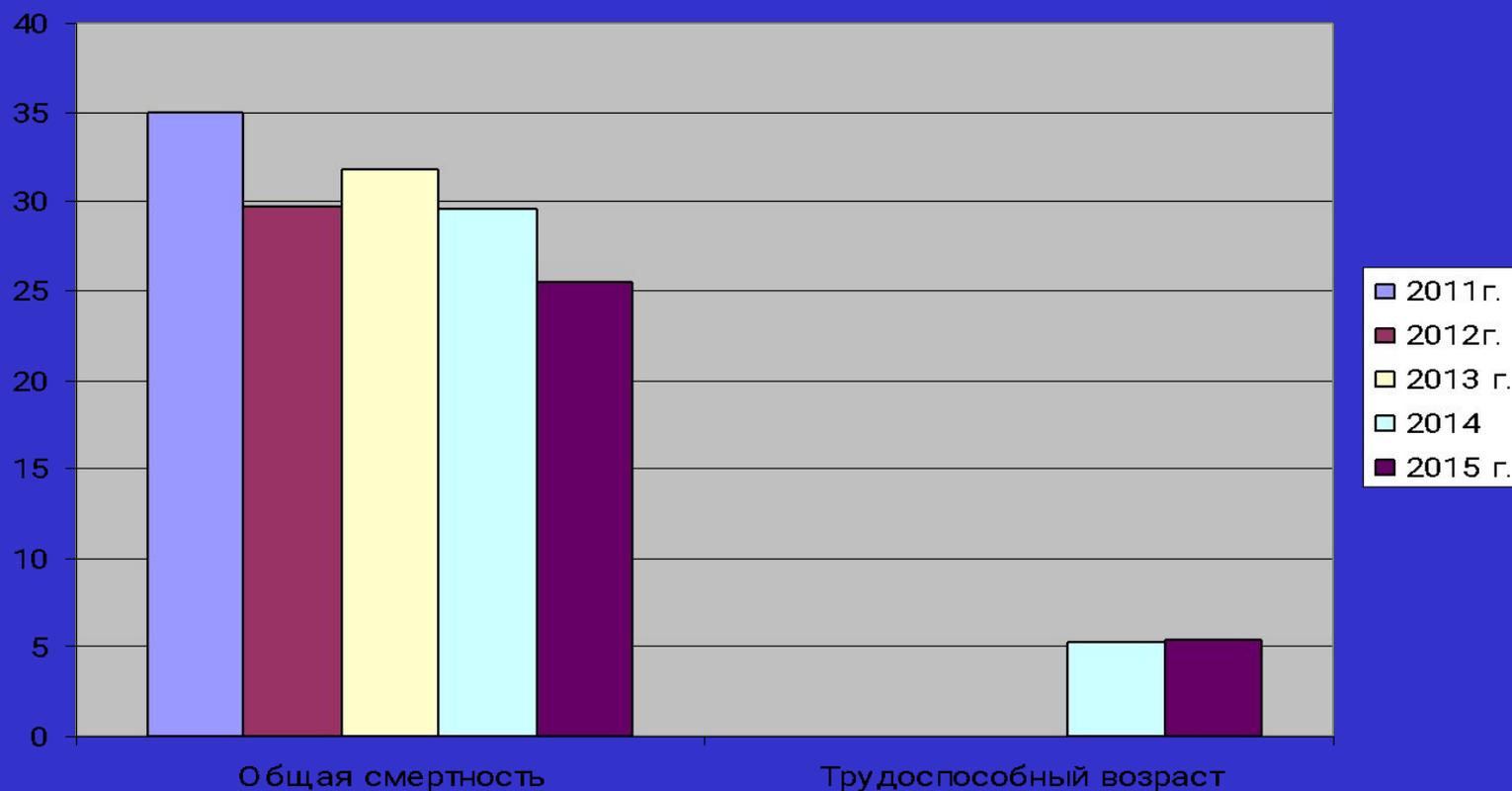


Общая смертность в регионе от ОНМК

Умерло с диагнозом инсульт в Кемеровской области в абсолютных числах

2014 г. – 3585 человек

2015 г. - 3272 человека (на 313 человек меньше)



Инсульт-

острое нарушение мозгового кровообращения, характеризующееся внезапным (в течение минут, реже – часов) появлением очаговой неврологической симптоматики и/или общемозговых нарушений, которое сохраняется более 24 часов или приводит к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие причины цереброваскулярного происхождения.

Инсульт подразделяется на **геморрагический и ишемический (инфаркт мозга)**.

Выделяют **преходящие нарушения мозгового кровообращения**, характеризующиеся пароксизмальностью клинических проявлений (общемозговая и очаговая симптоматика), ограниченные по времени **24 часа**.

При этом не принимаются во внимание сохраняющиеся на более длительный срок патологические, но функционально малозначимые симптомы. Встречаются у **10-15%** больных инсультом.

Появления ТИА указывает на высокий риск повторных ОНМК (поскольку патогенетические механизмы этих состояний во многом сходны) и требует проведения профилактики повторных ОНМК

Симптомокомплексы характерные для различных форм сосудистых заболеваний:

Ишемический инсульт: общемозговая симптоматика (может быть не выражена)

Менингеальная симптоматика не характерна!

Очаговая симптоматика(объем поражения определяет тяжесть состояния)

Геморрагический инсульт: общемозговая симптоматика выражена(может определять тяжесть состояния)

Менингеальные симптомы

Очаговая симптоматика(может быть не выражена и не определять тяжесть состояния)

Субарахноидальное кровоизлияние: общемозговая симптоматика характерна

Менингеальные симптомы (не всегда в остром периоде)

Очаговая симптоматика отсутствует.

Диагностика ОНМК на догоспитальном этапе.

ОНМК диагностируется врачом или фельдшером бригады скорой медицинской помощи при **внезапном** появлении очаговой и/или общемозговой неврологической симптоматики у больного с общим сосудистым заболеванием и при отсутствии других причин (травма, инфекция и др.).

*Наличие остро возникших
асимметричной слабости
в конечностях и речевых
нарушений в 80% случаев
свидетельствуют об
инсульте!*

Телефонное интервью диспетчера

Оцениваемый критерий	Как выявлять признак	Признаки положительного теста	Признак болезни
Лицо	Попросить, чтобы пациент улыбнулся или показал зубы	Выявление значительной асимметричности лица в покое	Слабость мимической мускулатуры на пораженной стороне лица
Рука	Поднять обе руки пациента на 90° в положении сидя и на 45° в положении лежа, удерживать их 5 с, а потом отпустить	Одна из рук опускается	Слабость в руке на пораженной стороне
Речь	Попросить пациента, сказать простую фразу ² . Например, «свежие булочки в магазине». Необходимо выявить нарушения речи, которые только что возникли, спросить про изменение речи у окружающих	Неразборчивость речи, затруднение в понимании обращенной речи, выполнении простых команд, при назывании окружающих предметов и повторении сказанных фраз	Нарушение речи

Для удобства запоминания этот тест был адаптирован в русскоязычной литературе под названием «тест УЗП». Аббревиатура составлена по первым буквам действий, которые нужно попросить сделать пострадавшего:

У — улыбнуться; З — заговорить; П — поднять обе руки.

Факторы риска инсульта

Не модифицируемые:

Возраст

Пол

Наследственность

Инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе

Модифицируемые:

Артериальная гипертония

Артериальная гипотония

Атеросклероз

ИБС

Нарушения ритма

Ожирение

Гиподинамия

Курение

Злоупотребление алкоголя

Стресс

Сахарный диабет

Дифференциальная диагностика острых сосудистых заболеваний с основными группами заболеваний
является весьма затруднительным только по
клиническим симптомам (23% ошибочных диагнозов
связано с недостатками сбора анамнеза),
дифференциальный диагноз на уровне приемного
отделения во многих случаях зависит от информации
представленной врачом «скорой помощи»
(информация от родственников, соседей, сотрудников,
динамика симптомов во время транспортировки)

Дифференциальный диагноз проводится между сосудистой патологией и:

- **онкологической патологией головного мозга**- нехарактерен «сосудистый анамнез», онкопатология в анамнезе, подострое или хроническое течение заболевания (редко «псевдоинсультное» течение),
- **инфекционной патологией** - лихорадка, субфебрилитет, воспалительные заболевания накануне или во время появления первых клинических симптомов.
- **травмами головного мозга**- указание на травму в анамнезе, признаки травмы на кожных покровах головы, лица.
- **токсическим поражением головного мозга**- указание на злоупотребление алкоголем и суррогатами алкоголя, наркотическими веществами, специфический запах.

*Проведение такой диагностики позволяет
правильно определить*

направление транспортировки больного:

НЕВРОЛОГИЯ

ТОКСИКОЛОГИЯ

АНГИОНЕВРОЛОГИЯ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

Противопоказано введение:

- *1. Хлористого кальция, викасола, АКК, аскорбиновой кислоты*
- *2. Гипотензивных препаратов пролонгированного действия, в т.ч. нифедипина*
- *3. Ганглиоблокаторов*
- *4. Диуретиков (при отсутствии отека легких)*
- *5. Ноотропных препаратов (пирацетама, ноотропил, инстенон, др.)*
- *6. Эуфиллина*
- *7. Глюкокортикоидов*
- *8. Гипоосмоляльных и глюкозосодержащих растворов*
- *9. Ацетилсалициловой кислоты.*

Экстренная помощь пациенту с острым инсультом основывается на четырех последовательных шагах:

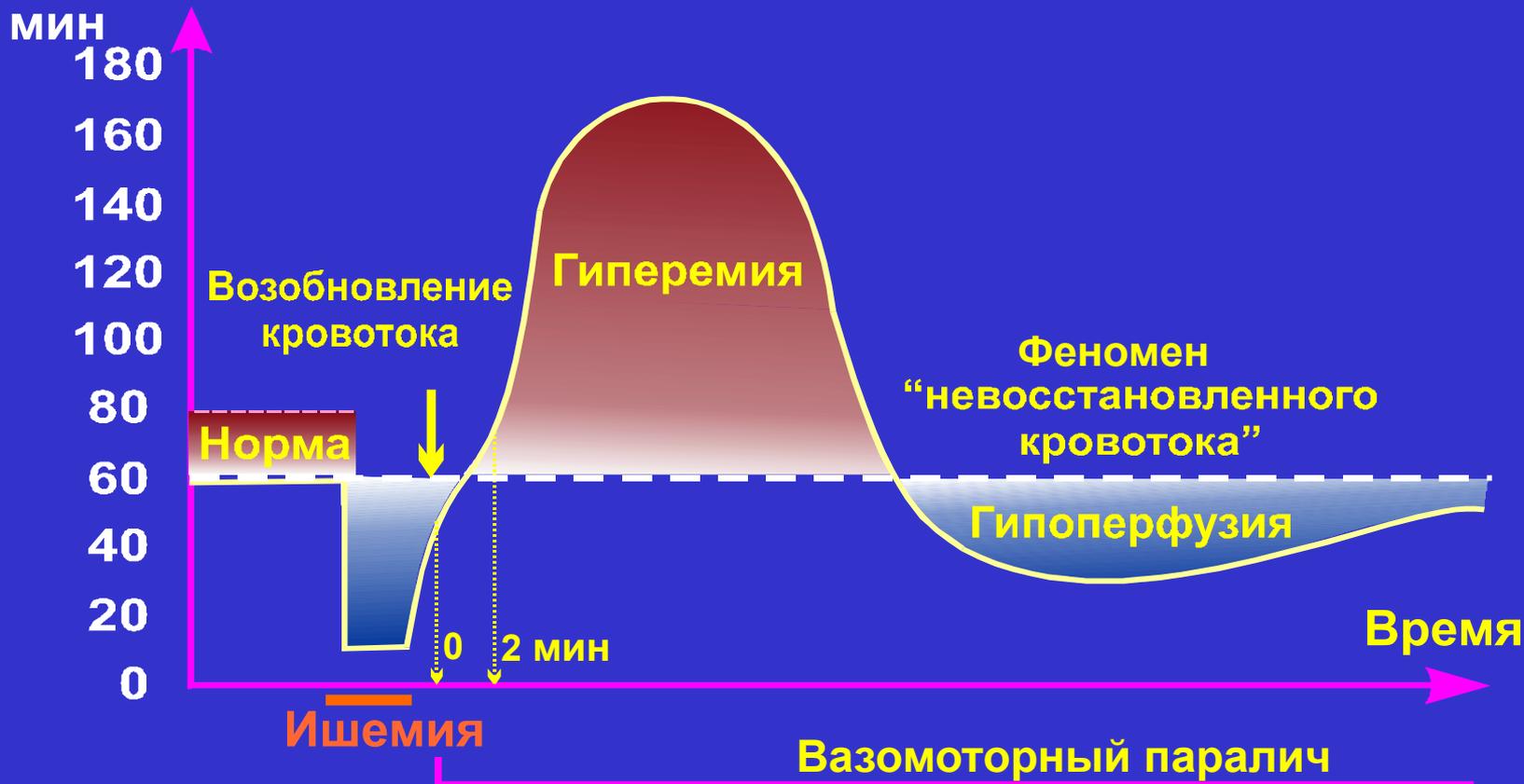
- 1) Быстрое распознавание и немедленное реагирование на инсульт или ТИА.**
- 2) Немедленное обращение за экстренной помощью и приоритет для СМП.**
- 3) Первоочередная транспортировка с оповещением принимающего стационара.**
- 4) Немедленная госпитализация в отделение интенсивной терапии, клинический осмотр, лабораторные тесты, нейровизуализация и назначение адекватной терапии в принимающем стационаре.**

Современная концепция мозгового инсульта

- неотложное состояние, требующее быстрой и патогенетически обоснованной медицинской помощи;
- «терапевтическое окно» при ишемическом инсульте (первые 3-6 часов);
- отсроченность необратимых повреждений мозга от начала острого

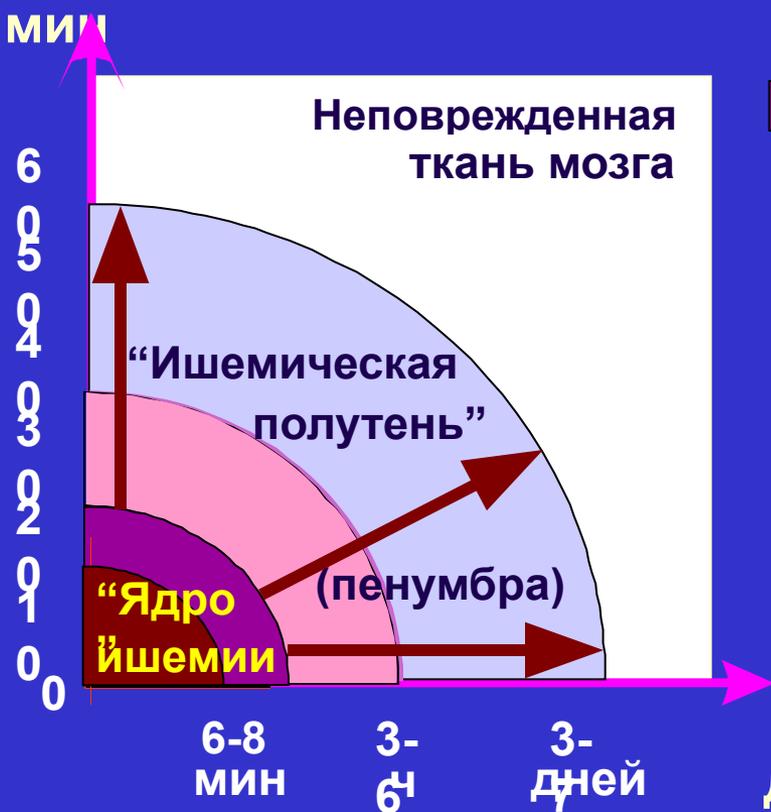
Гемодинамические события, связанные с церебральной ишемией и реперфузией

Мозговой кровоток, мл/100 г в



Формирование инфаркта мозга на фоне снижения церебрального кровотока

Мозговой кровоток,
мл/100 г в
мин



- Аноксическая деполяризация мембран, смерть клетки
- Энергетический дефицит, глутаматная эксайтотоксичность, увеличение содержания внутриклеточного Ca^{2+}
- Лактат-ацидоз, цитотоксический отек
- Снижение белковой синтеза, селективная экспрессия генов

Время от начала ишемии
до необратимого повреждения

К.А. Hossmann, 1989, 1994

Механизмы гибели нейронов (ишемический каскад)

Повышение проницаемости ГЭБа

Дисбаланс нейротрансмиттеров

Избыточный синтез оксида азота

Оксидантный стресс

Активация микроглии

Нарушения микроциркуляции

Трофическая дисфункция

а
п
а
п
т
о
з

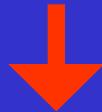
н
е
к
р
о
з

**Время и цитобиохимические
процессы каждой стадии различны!**

Повреждение гематоэнцефалического барьера



ИЗБЫТОЧНАЯ АКТИВАЦИЯ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ



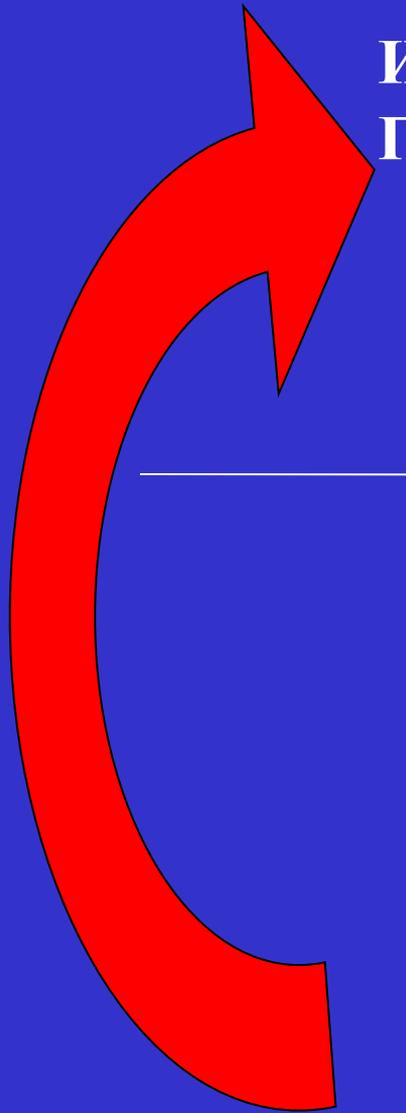
**массивное поступление в
нейроны ионов кальция и
натрия**



**деполяризация клеточных
мембран**



**активация вольтаж-зависимых
кальциевых каналов**



Патогенез инсульта

Гипоксия

Ишемия

Глутаматный каскад

Оксидантный стресс

**Медиаторный
дисбаланс**

Схема окисления углеводов, жиров и белков в реакциях энергетического обмена

УГЛЕВОДЫ

ЖИРЫ

БЕЛКИ

Глюкоза

Глицерин

Жирные кислоты

Аминокислоты

**Анаэробные
реакции
ГЛИКОЛИЗ**

Лактат

АТФ

Работа/Синтез/Транспорт

**2 моля
АТФ**

**38 моля
АТФ**



CO₂

**Цикл
Кребса**

**Дыхательная
цепь**

O₂

H₂O

Основные направления терапии

1) Реперфузия

- Тромболизис (введение тканевого активатора плазминогена - актилизе)
- Гемодилюция (введение высокомолекулярных растворов)

2) Нейропротекция

Типы тромболитической терапии (ТЛТ)

Медикаментозная ТЛТ

Внутривенный тромболитизис

- rt-PA
- 0-4,5 часа

Внутри-артериальная ТЛТ

- rt-PA
- r-pro-UK
- UK
- 0-6 часов
- Ангиография

Механическая ТЛТ

- Фотоакустическая реканализация
- УЗ деструкция тромба
- Дефрагментация физ.р-ром и аспирация тромба
- Механическое удаление
- 0-6 (8?) часов

V/V+V/A

V/A+механич.

Комбинированная ТЛТ

Показания к тромболитической терапии (догоспитальный этап):

1) Возраст 18-80 лет.

2) Клинический диагноз ишемического инсульта.

3) Время не более 4,5 часов от начала заболевания до начала тромболитизиса

4) АД не выше 190\100 мм.рт.ст.

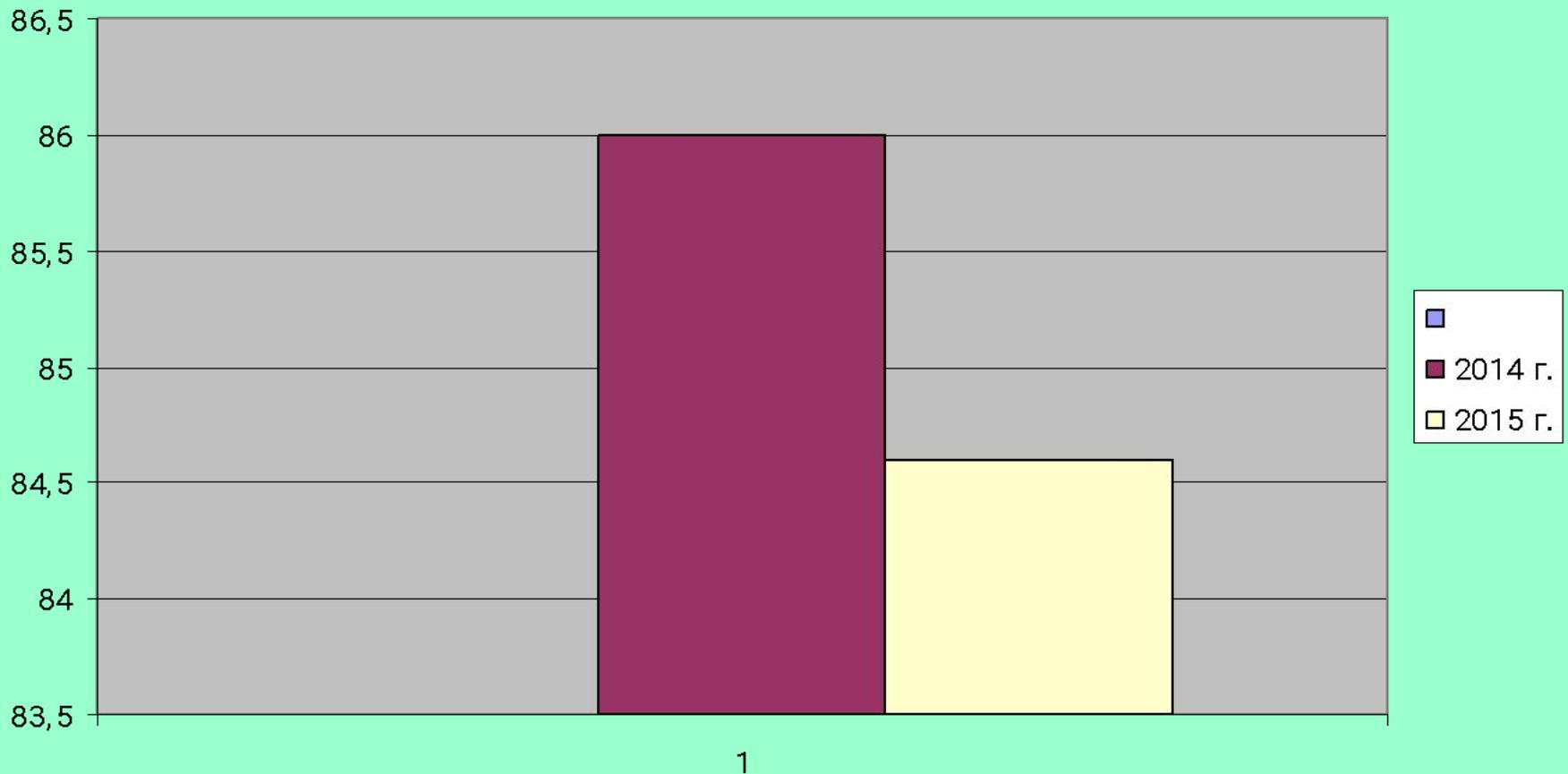
5) Уровень сознания не глубже сопора (12 б. и менее по ШКГ).

6) Отсутствие значительного клинического улучшения перед началом тромболитизиса.

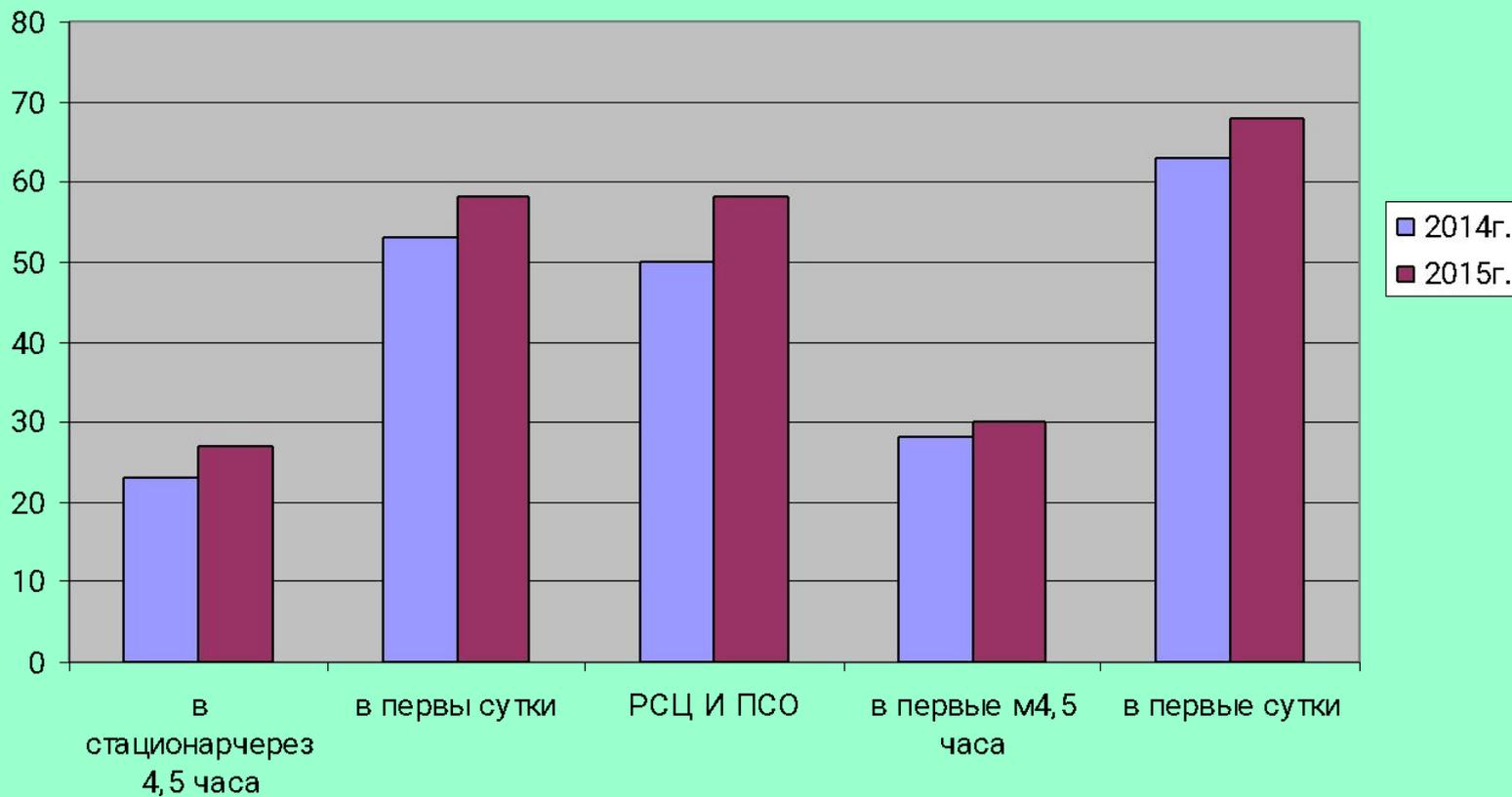
Противопоказания к ТЛТ (догоспитальный этап):

- Давность ОНМК > 3 часов или неизвестно время начала ОНМК
- Кома, менингеальные знаки, подозрение на геморрагический инсульт
- Эпиприступ в начале заболевания
- ОНМК в предшествующие 3 мес., ЧМТ, опухоль г\м, психические заболевания, операции на головном или спинном мозге
- Почечная, печеночная недостаточность, о. панкреатит
- Эрозивный гастрит, обострение язвенной болезни желудка, ДПК
- Оперативное вмешательство или травма в предшествующие 3 мес., онкологические заболевания
- Беременность
- Применение антикоагулянтов (гепарин, варфарин) на момент заболевания
- Гипергликемия более 22 ммоль\л.

Время доезда СМП до 20 мин. при ОНМК (%)

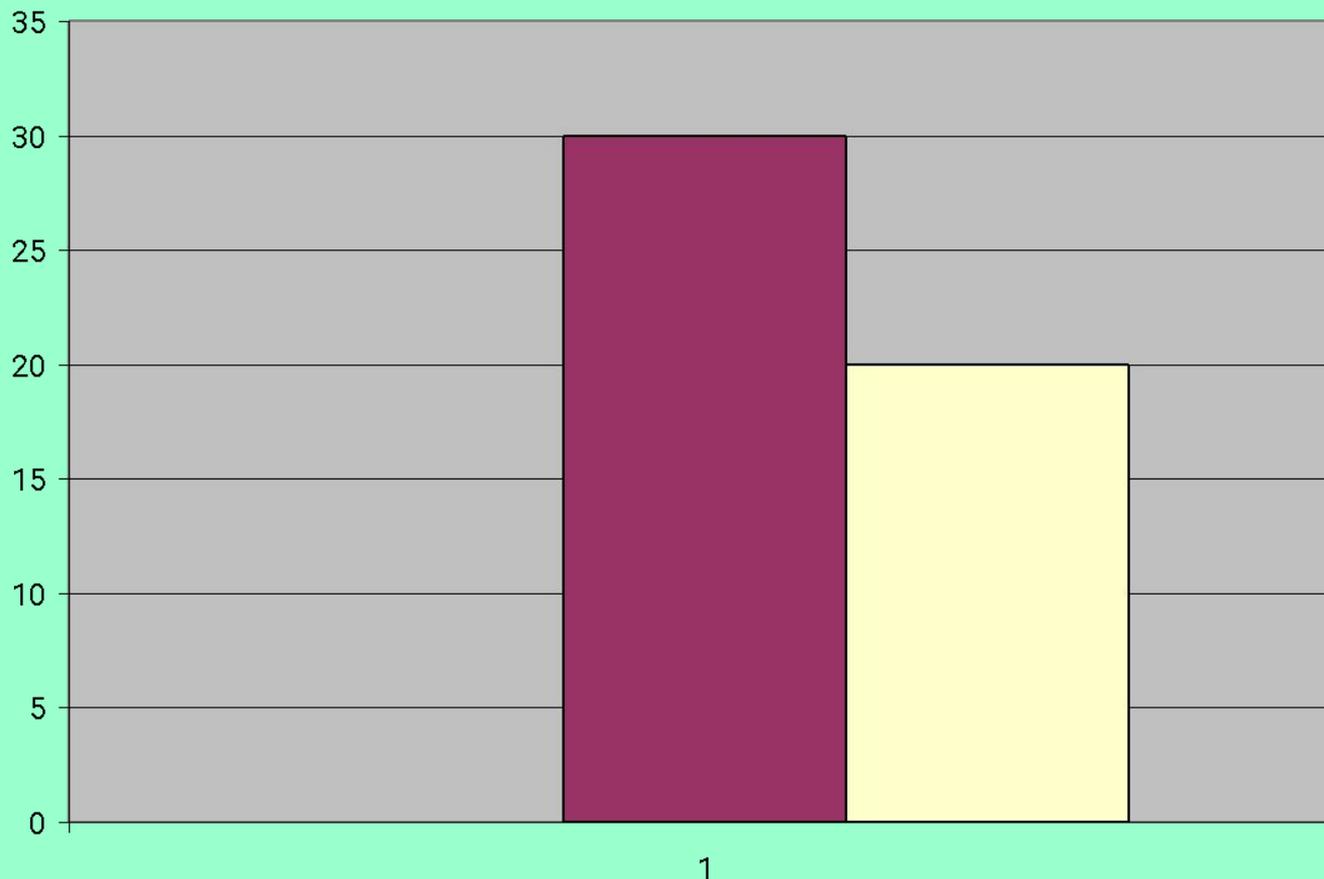


Сроки поступления в стационар - в %



Отражают «инсультную настороженность» населения и работу СМП.

Общее число тромбозисов



2011 г. - 17

2012 г. - 29

2013 г. - 42

2014 г. - 53

2015 г. – 61

2016 г. - 30

(6 мес)

**В первые 4,5
часа**

от начала

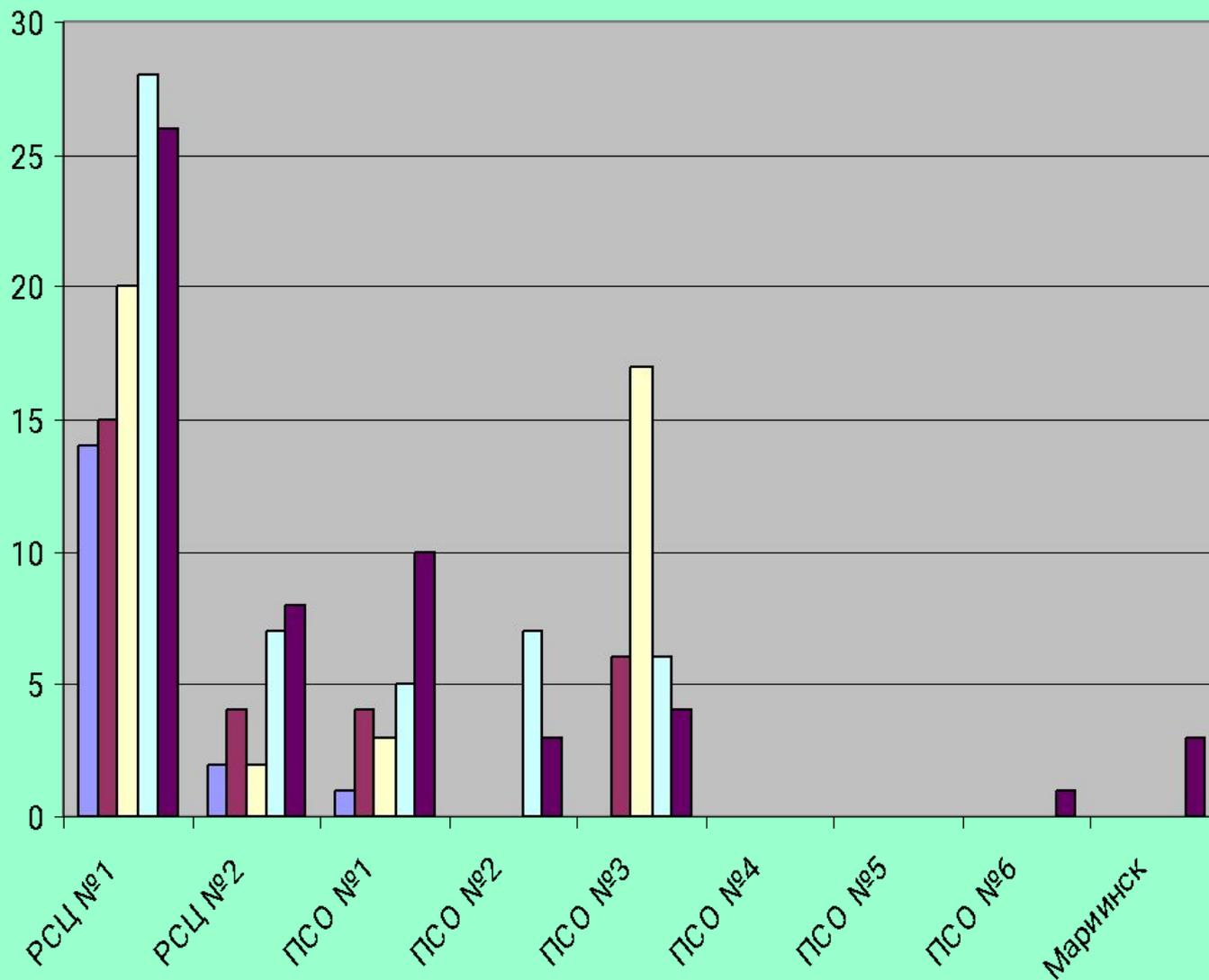
**заболевания в
ПСО и РСЦ**

-28%-2015 г.

25%-2016 г.

Доля больных которым выполнен системный тромболизис
(целевой показатель -5%) 2015 г.-0,479%
2016 г.-0,7235

Общее число тромбозисов

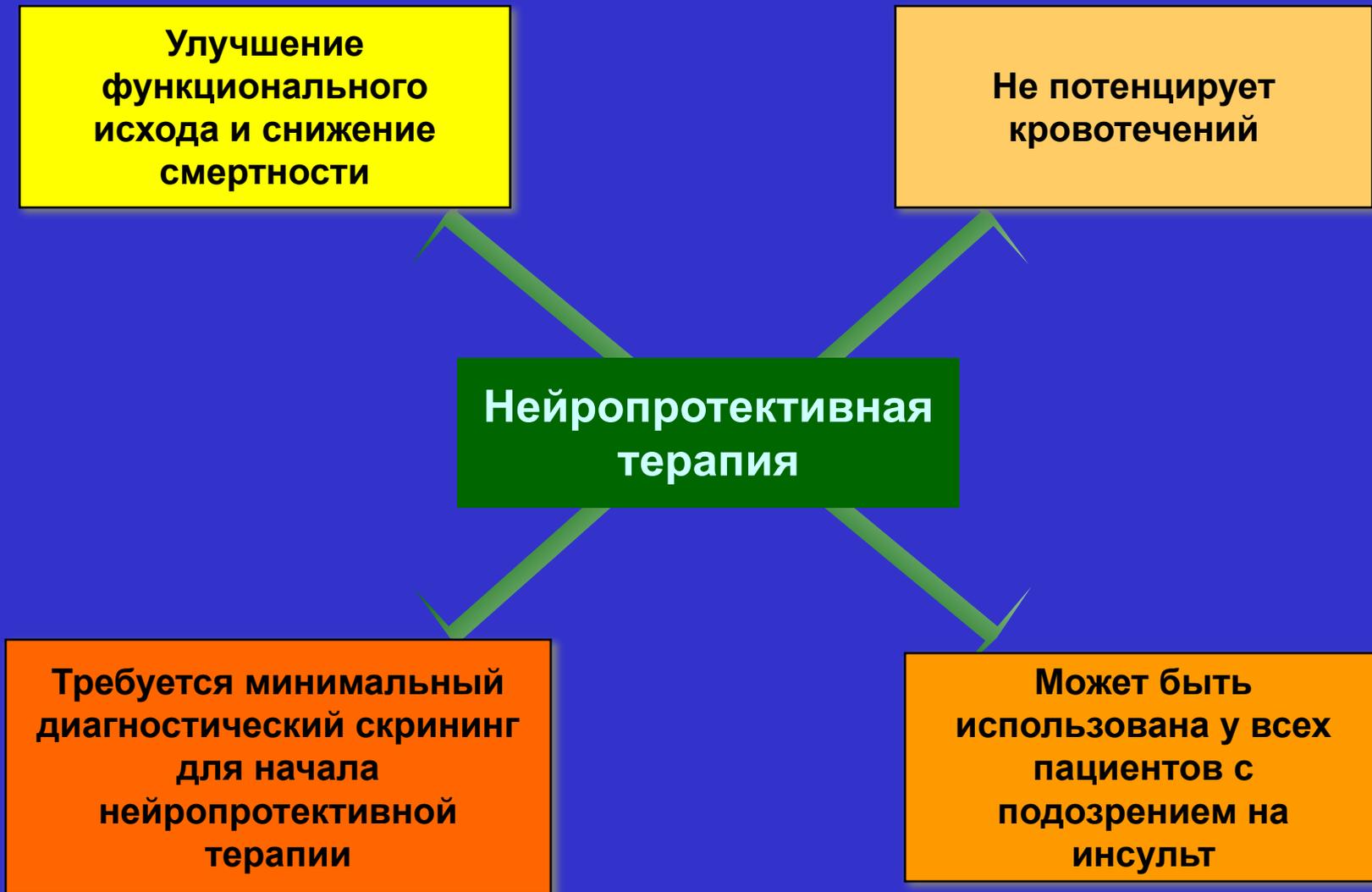


2011 г. - 17
2012 г. - 29
2013 г. - 42
2014 г. - 53
2015 г. - 61



**В первые 4,5
часа
от начала
заболевания
-30% ИИ**

Нейропротекция



Нейропротекция: основная цель

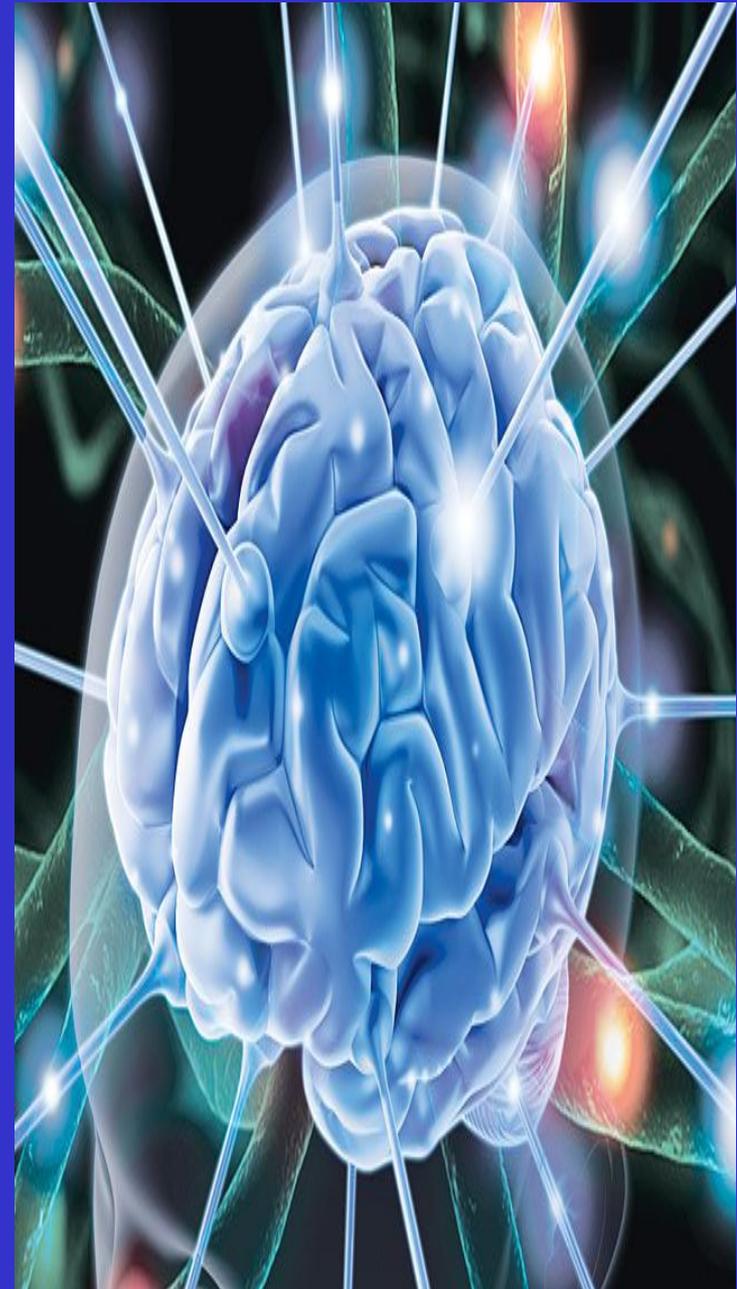
*Основная цель нейропротективной терапии –
сократить объем очага поражения ткани
головного мозга при острых
цереброваскулярных событиях и при
хронической прогрессирующей энцефалопатии*

[Wahlgren NG, Ahmed N., 2004].

- **Нейропротекция (нейрозащита)** - предотвращение гибели подвергшихся повреждающему воздействию нейронов в острой фазе ишемии головного мозга
- **Нейрорепарация (нейрооживление)** – «починка» поврежденных нейрональных сетей в хронической фазе ишемии головного мозга
- **Нейрональная пластичность** – активация ранее неактивных путей, спрутинг волокон сохранившихся клеток с формированием новых синапсов, реорганизация нейрональных цепей

Первичная нейропротекция
направлена на прерывание
или уменьшение ранних
патобиохимических реакций
(глутамат-кальциевого
каскада, свободно-
радикального окисления и
оксидативного стресса и
др.);

Вторичная нейропротекция
– на коррекцию последствий
повреждения в остром и
восстановительном
периодах.



Фармакологические группы нейропротекторов

- **Нейрометаболики**
- **Антиоксиданты**
- **Антигипоксанты**
- **Нейротрофики**
- **Нейромодуляторы**

Метаболическая терапия

ЭФФЕКТ МЕХАНИЗМ

- Влияние доставку O_2 и глюкозы



Восстановление и поддержание нормальной тканевой перфузии

- Влияние на захват и утилизацию глюкозы и O_2



Прямое действие на мембраны

- Влияние на аэробный гликолиз и синтез АТФ



Прямое действие на митохондриальную дыхательную цепь

- Влияние на элиминацию продуктов метаболизма (лактат, CO_2)

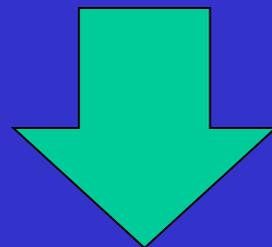


Повышение тонуса вен

Повышение устойчивости клеток к ГИПОКСИИ
(при условии сохранения кровотока!)

Антигипоксанты и антиоксиданты

- Усиливают потребление и утилизацию глюкозы и кислорода в ишемизированных тканях мозга
- Увеличивают образование АТФ
- Ускоряют синтез углеводов и белков



**Улучшают выживаемость нейронов
в условиях гипоксии**

Обоснование применения препаратов янтарной кислоты

- янтарная кислота - один из ключевых метаболитов митохондрий
- терапевтический эффект янтарной кислоты основан не на заместительном принципе, а на сигнальном
- терапевтический эффект янтарной кислоты отмечается уже при назначении микродозы (5-10 мг/кг/сут), т.к. не нужно заполнять янтарной кислотой все митохондрии во всех клетках организма

(исследования М.Н. Кондрашовой и др., 2009)

Состав Цитофлавина

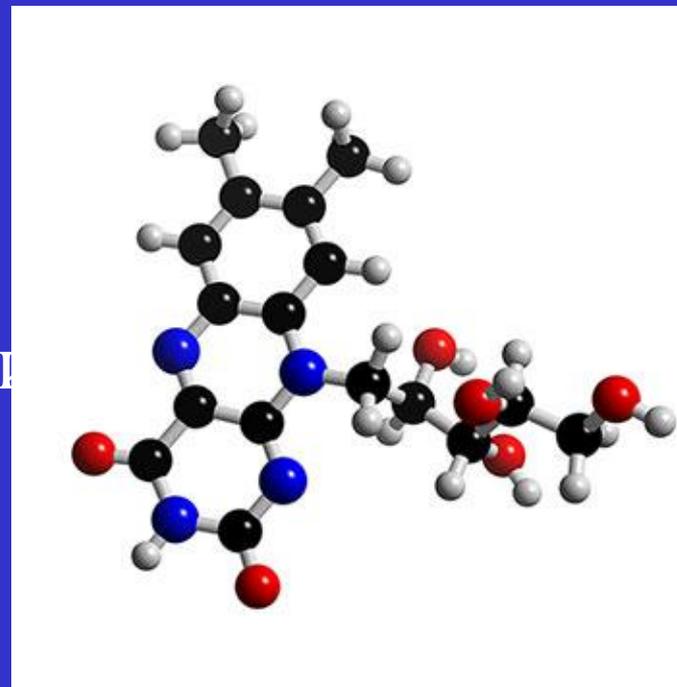
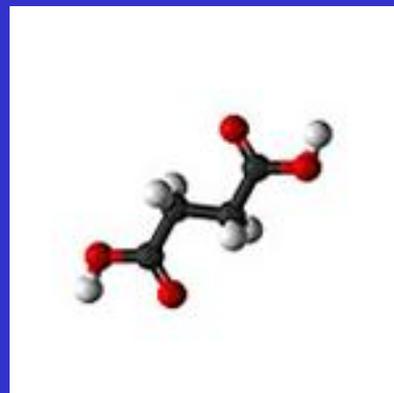
Основные компоненты		
	Ампулы	Таблетки
Янтарная кислота	1000 мг	300 мг
Никотинамид	100 мг	25 мг
Рибофлавин мононуклеотид	20 мг	5 мг
Рибоксин	200 мг	50 мг
Вспомогательные вещества		
N-метилглюкамин	1650 мг	

Действие компонентов Цитофлавина

Янтарная кислота (ЯК)

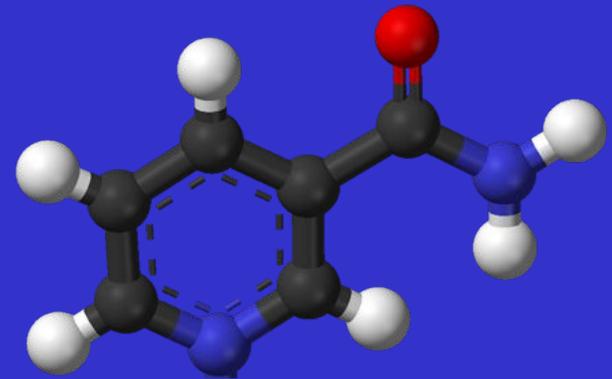
эндогенный универсальный внутриклеточный метаболит, выполняющий в цикле Кребса, каталитическую функцию, ускоряет кругооборот цикла, увеличивает объем энергии, необходимой для синтеза АТФ, белков.

Антигипоксическое действие реализовано за счет увеличения концентрации ГАМК в мозговой ткани.

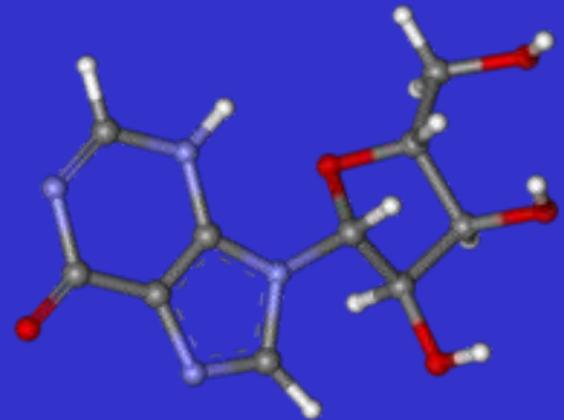


Действие компонентов Цитофлавина

Никотинамид (витамин РР) - влияет на окислительно-восстановительные процессы, оказывает антигипоксическое и антиоксидантное действие.



Инозин является производным пурина, предшественником АТФ. Обладает способностью активировать ряд ферментов цикла Кребса, стимулируя синтез ключевых веществ.



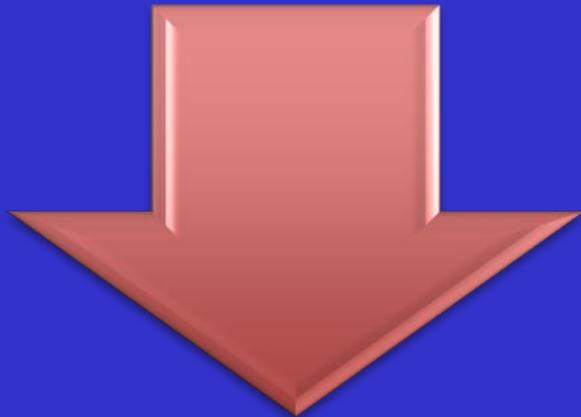
Вспомогательное вещество: Меглумин (N-метилглюкамин)

Янтарная кислота
Инозин (рибоксин)
Никотинамид
Рибофлавин

• N-метилглюкамин



Влияние Цитофлавина на различные этапы ишемического каскада



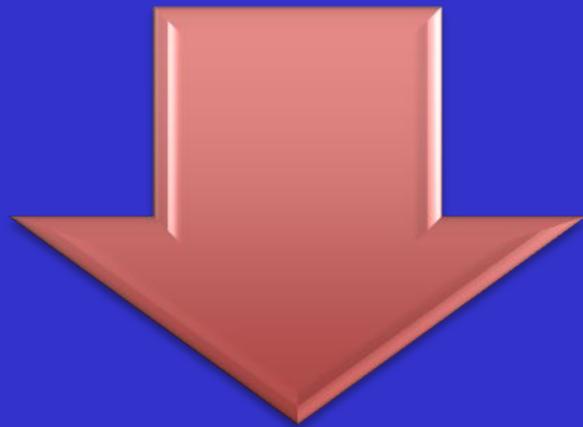
Снижение мозгового кровотока.
Глутаматная "эксайтотоксичность"
(возбуждающие медиаторы глутамат и
аспартат - обладают цитотоксическим
действием).
Внутриклеточное накопление кальция.



Цитофлавин стимулирует дыхание и
энергообразование в клетках
Оказывает энергокорректирующее действие
Улучшает микроциркуляцию



Влияние Цитофлавина на различные этапы ишемического каскада



Активация внутриклеточных ферментов перекисного окисления липидов.

Повышение синтеза NO и развитие оксидантного стресса.



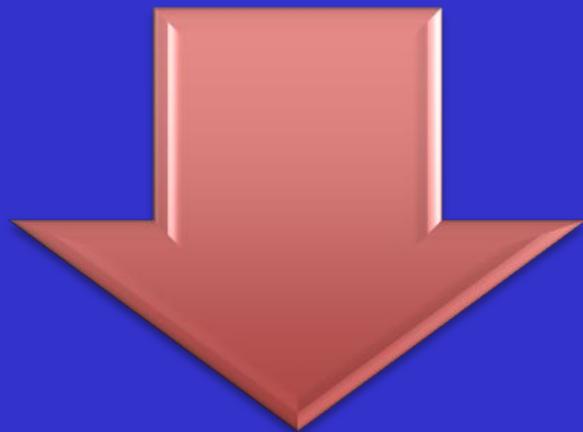
Цитофлавин препятствует образованию свободных радикалов

Восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты

Оказывает антиоксидантный, антигипоксический эффекты.



Влияние Цитофлавина на различные этапы ишемического каскада



**Экспрессия генов раннего реагирования.
Отдаленные последствия ишемии
(реакция местного воспаления,
микровазкулярные нарушения,
повреждение ГЭБ).
Апоптоз клеток мозга.**



**Цитофлавин активирует внутриклеточный
синтез белка**

**Способствует ресинтезу γ -аминомасляной
кислоты в нейронах**

Оказывает репаративный эффект.



Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование

- 8 центров: - РГМУ(Москва), МГКБ № 15 (Москва)
НИИ неврологии РАМН (Москва), СПГМУ им ИП Павлова, МГКБ
№61(Москва),СПбГМА им ИИ Мечникова, СГМУ (Саратов),
ПенГИУВ (Пенза), ГИУВ МО РФ (Москва)
- 600 пациентов с ишемическим полушарным инсультом в
трехнедельный период с момента начала заболевания.

- **Цель исследования:** оценка эффективности применения цитофлавина, в качестве метаболического нейропротектора, в терапии больных ишемическим инсультом в остром периоде при поступлении в клинику вне периода терапевтического окна в первые 6-24 часа от начала развития заболевания.

Проведено обследование и лечение 600 больных с ишемическим полушарным инсультом: из них мужчин - 295; женщин – 305,

возраст пациентов от 45 до 60 лет

Наибольшую группу больных составили пациенты, поступившие в стационар в период от 12-ти до 24-х часов с момента возникновения ОНМК

Сроки начала терапии больных

Время от начала развития инсульта до начала терапии (в часах)	I группа (n= 300) больных, получавших цитофлавин		II группа (n=300), больных, получавших плацебо+базисную терапию	
	Число больных	%	Число больных	%
6- 12 часов	123	41.0	136	45.3
12 -24 часа	177	59.0	164	54.7

4) Тяжесть клинического синдрома больных при поступлении

Исследуемые параметры -	Больные, получавшие цитофлавин	Больные, получавшие плацебо+базовую терапию
Неврологический статус NIH, (баллы)	11.02± 0.36	11.61± 0.28
Уровень сознания по шкале Глазго, (баллы)	11.46± 1.7	11.53± 0.24
Количество пациентов с признаками отека головного мозга	102	89

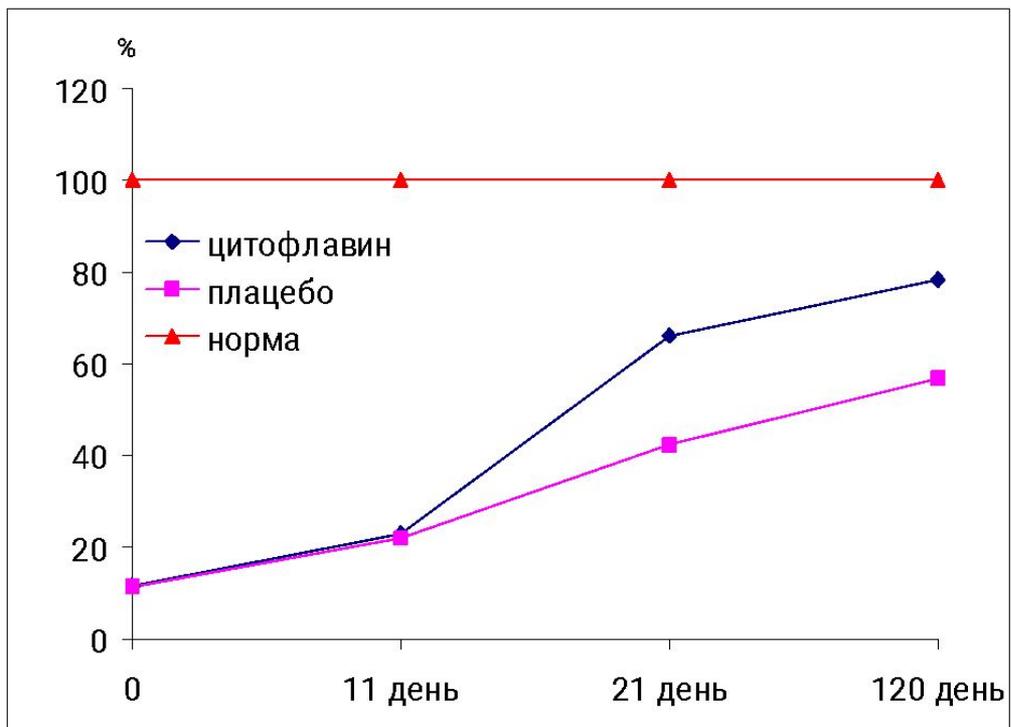
Длительность пребывания в стационаре и летальность больных в зависимости от периода течения заболевания

Периоды течения заболевания -	Летальность больных (%), получавших цитофлавин n=300	Летальность больных (%), получавших плацебо+базисную терапию n=300
Течение заболевания (120 сутки)	28 (9.3)*	52 (17.3)*
Течение заболевания от 1-21 суток	23 (7.6) °	44 (14.6)°
Течение заболевания от 21 до 120 суток	5 (1.6) #	8 (2.6)#
Длительность пребывания в стационаре, (койко-день)	23.5±2.8	28.2±4.1

Нейропсихологическое тестирование пациентов на 21 сутки лечения

Тест	Группа, получавшая цитофлавин (баллов)	Группа, получавшая плацебо- терапию (баллов)	Достоверность различий между группами
-			
Тест MMSE	19.7± 2.2	7.1±1.8	p<0.01
Вопрос: что общего между тремя предметами	2.1±0.21	0.82±0.26	p<0.01
Беглость речи: называние слов в течение минуты	5.33±0.14	3.59±0.19	p<0.01
Динамический праксис: проба кулак-ребро-ладонь	1.84±0.14	0.53±0.17	p<0.01
Тест на произвольное внимание 1-1-2-1-2-2-2-1-2	1.79±0.15	1.07±0.15	p<0.01
Тест «10 слов»	2.88±0.27	1.41±0.46	p<0.03
Проба Шульте	110±15	75±26	недостоверно

Динамика по индексу Бартела



.Динамика индекса социальной адаптации в периоде наблюдения

Многоцентровое исследование эффективности Цитофлавина у больных в остром периоде ишемического инсульта

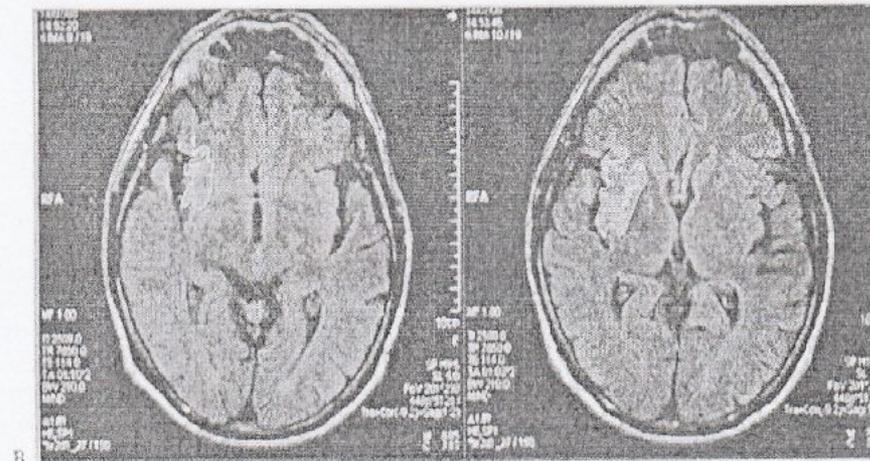
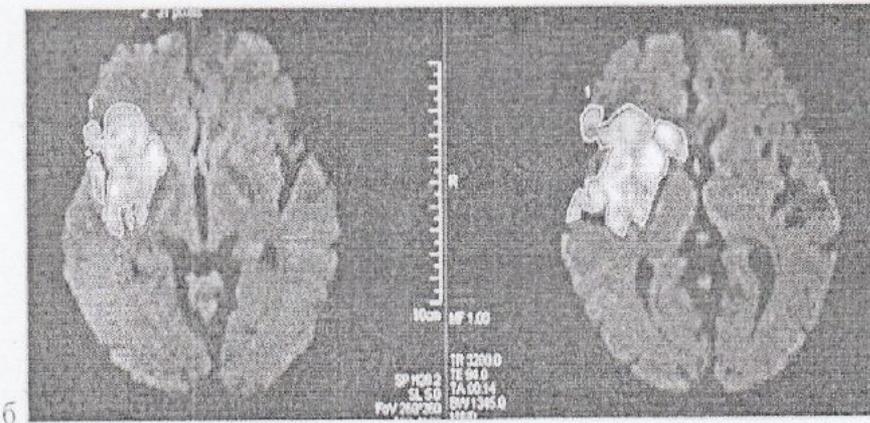
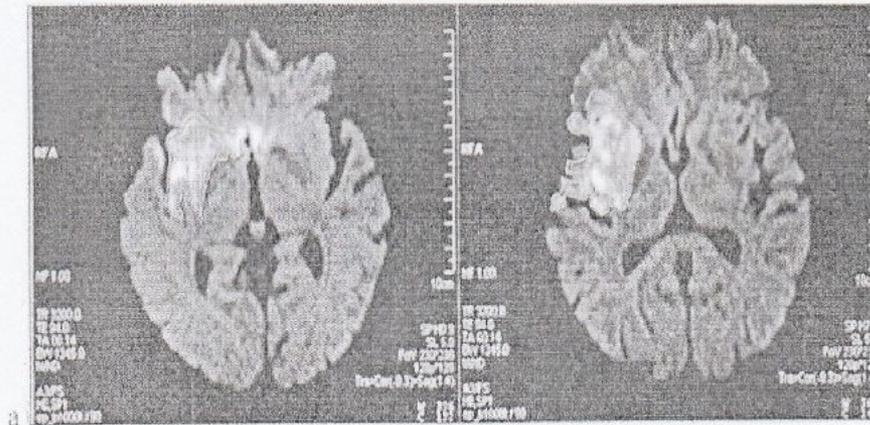
- Военно-медицинская академия им С.М. Кирова (С-Пб)
- Российский Государственный мед. Университет (Москва)
- ГКБ № 15 им.О.М. Филатова (Москва)
- Санкт-Петербургская гос. Мед. Академия им.И.И. Мечникова
- БСМП (Уфа)

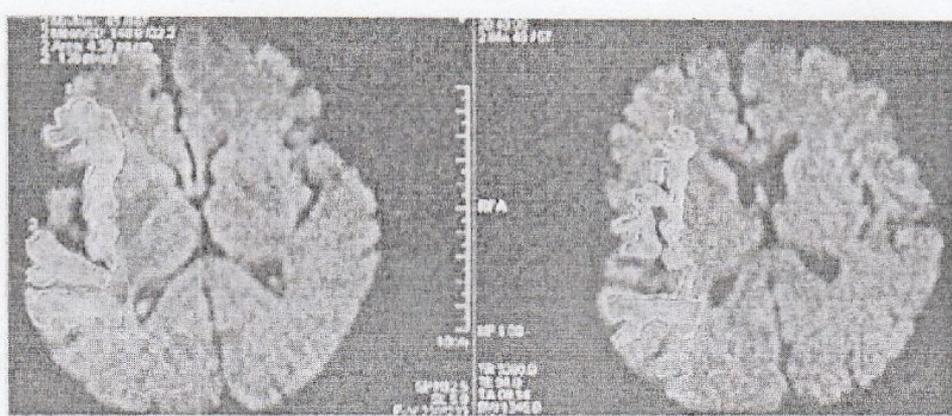
- Цель : Оценка влияния терапии Цитофлавином на формирование очага ишемического повреждения в остром периоде полушарного инсульта.

- Основная группа –базисная терапия + цитофлавин
- Контрольная группа –базисная терапия

**Больной Б. 51 год,
основная группа**

а) диффузно-взвешенное изображение в 1-е сутки ишемического инсульта (NIHSS – 10 баллов)
б) дифф – взвешенное изображение на 3-и сутки (NIHSS – 6 ,баллов
в) T2-взвешенное изображение на 32-е сутки заболевания (NIHSS – балла. Выделена область ишемического повреждения в правом полушарии. Конечная область инфаркта существенно уменьшилась по сравнению со второй точкой.



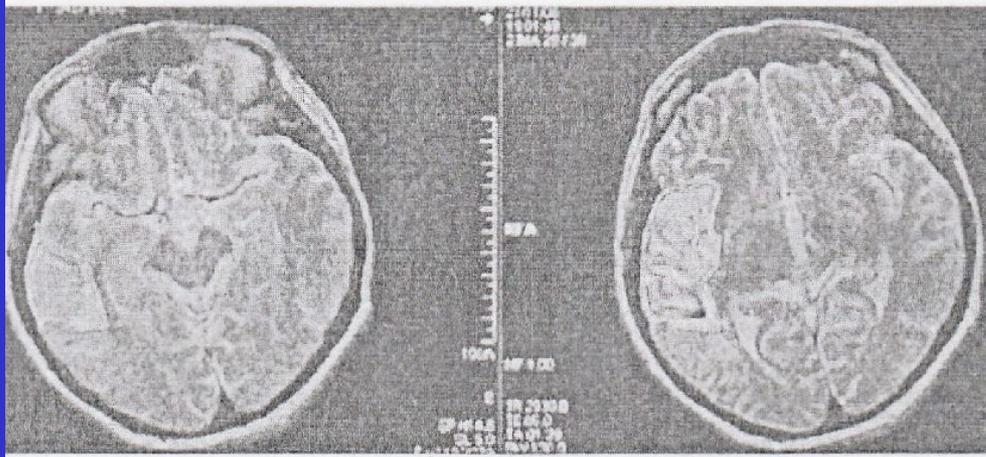


Больной В. 60 лет группа контроля.

а) диффузно-взвешенное изображение в 1-е сутки (NIHSS -15 баллов)

б) дифф – взвешенное изображение на 5-е сутки (NIHSS – 12 баллов)

в) T2-взвешенное изображение на 26 –е сутки заболевания (NIHSS 12 ,баллов. Выделена область ишемического повреждения в правом полушарии. Область инфаркта сохраняется с незначительным уменьшением области первичного повреждения.



- Использование цитофлавина в интенсивной терапии острых нарушений мозгового кровообращения в первые часы заболевания **обуславливает более быстрое восстановление нейродинамики и реактивности ЦНС. Наиболее эффективным является введение цитофлавина в первые 6-12 часов от начала заболевания.**
- Использование цитофлавина в интенсивной терапии наиболее тяжелых форм острых нарушений мозгового кровообращения способствует **снижению повреждающего действия гипоксии на мозг и возникновения постишемического отека мозга**
- Проведение курса цитофлавина достоверно **повышало когнитивные функции пациентов: мышление, концентрацию и переключаемость внимания, качество кратковременной и долговременной памяти**

По результатам исследования оценивая фармакотерапевтическую эффективность Цитофлавина необходимо отметить снижение **(в 2.3 раза)** летальности в первые три недели заболевания (7.6% против 17.3%); в **1.7 раза** в период с 22-х до 120-х суток (1.8% против 3.1%), **в 1.6 раза** к 120 суткам наблюдения (9.3% против 14.6%) по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо-терапию

Полученные результаты позволяют заключить, что использование Цитофлавина в интенсивной терапии острого нарушения мозгового кровообращения позволяет повысить качество лечения больных, за счет влияния на патогенетические звенья патологического процесса

*Всё в наших руках, поэтому их
нельзя опускать!* **Коко Шанель**



Благодарю за внимание!