

**«Современные векторы в лечении
Диастолической
сердечной
недостаточности»**

Заслуженный врач РФ

Профессор Андрей ОБРЕЗАН

АКТУАЛЬНОСТЬ СНсФВ

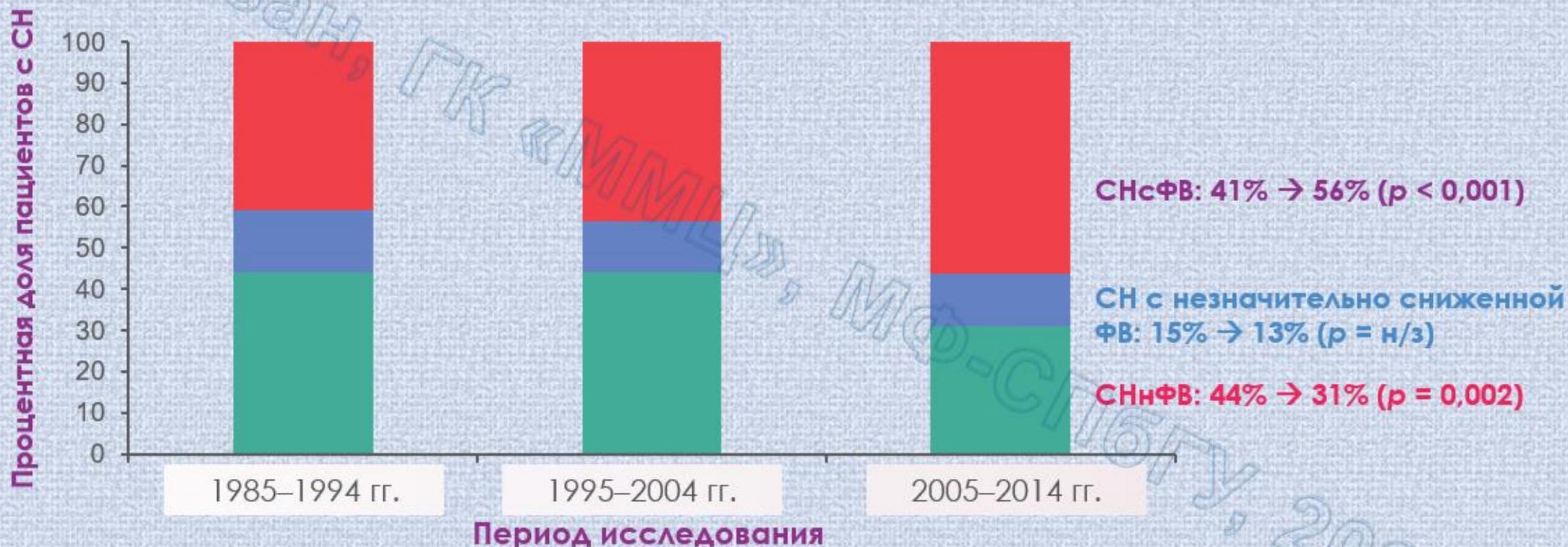
«Современные векторы в лечении Диастолической сердечной недостаточности»

*Заслуженный врач РФ
Профессор Андрей ОБРЕЗАН*

А.Обрезан, СПбГУ, 2023

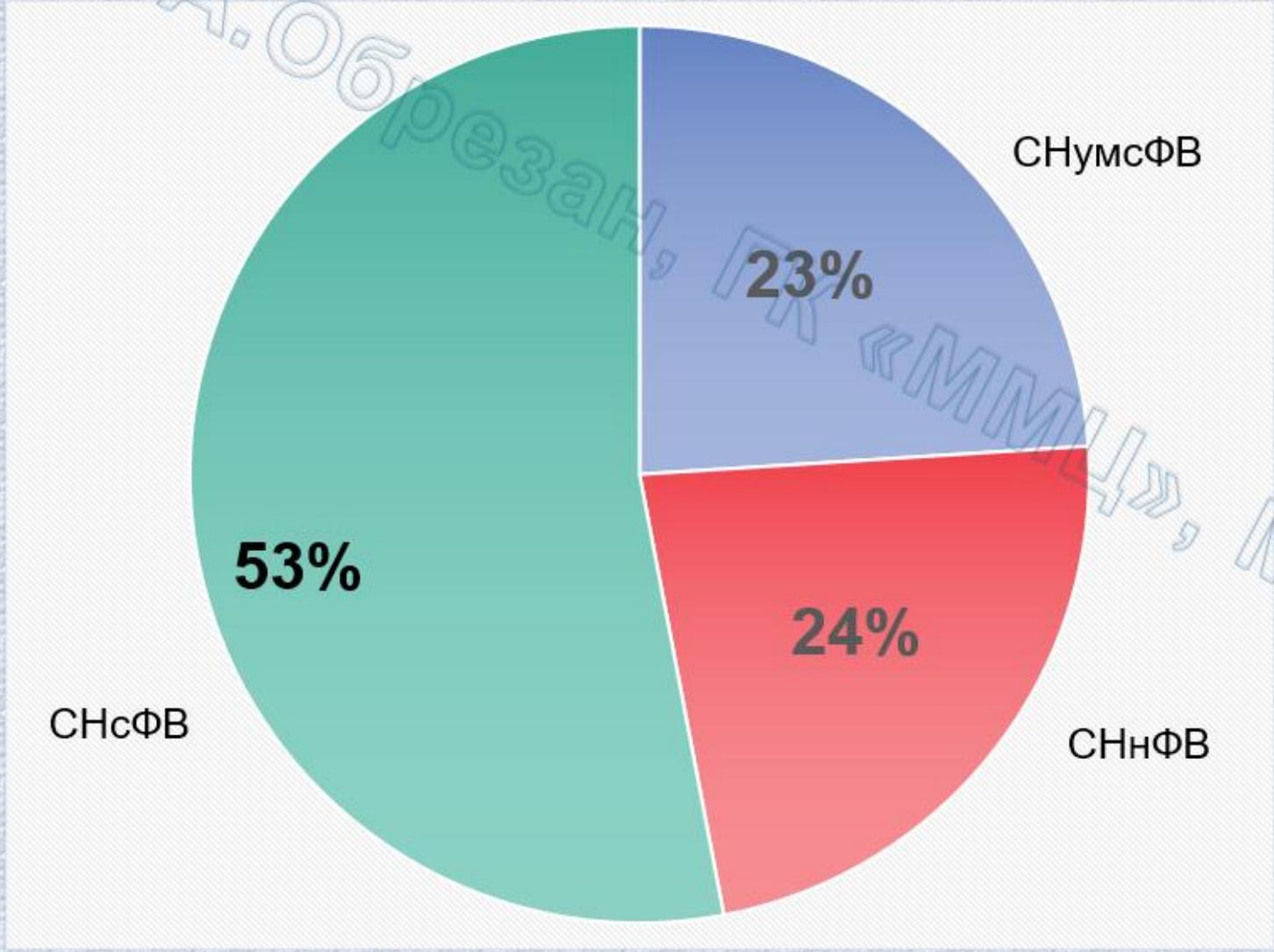
Доля пациентов с СН с сохранной ФВ значимо увеличилась

Участники Фрамингемского исследования с новыми случаями диагностирования СН (n = 894) за 3 десятилетия



СН — сердечная недостаточность; СН с незначительно сниженной ФВ — сердечная недостаточность с незначительно сниженной фракцией выброса; СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; НЗ — не значимо.

Более половины от всех пациентов с ХСН имеют СНсФВ

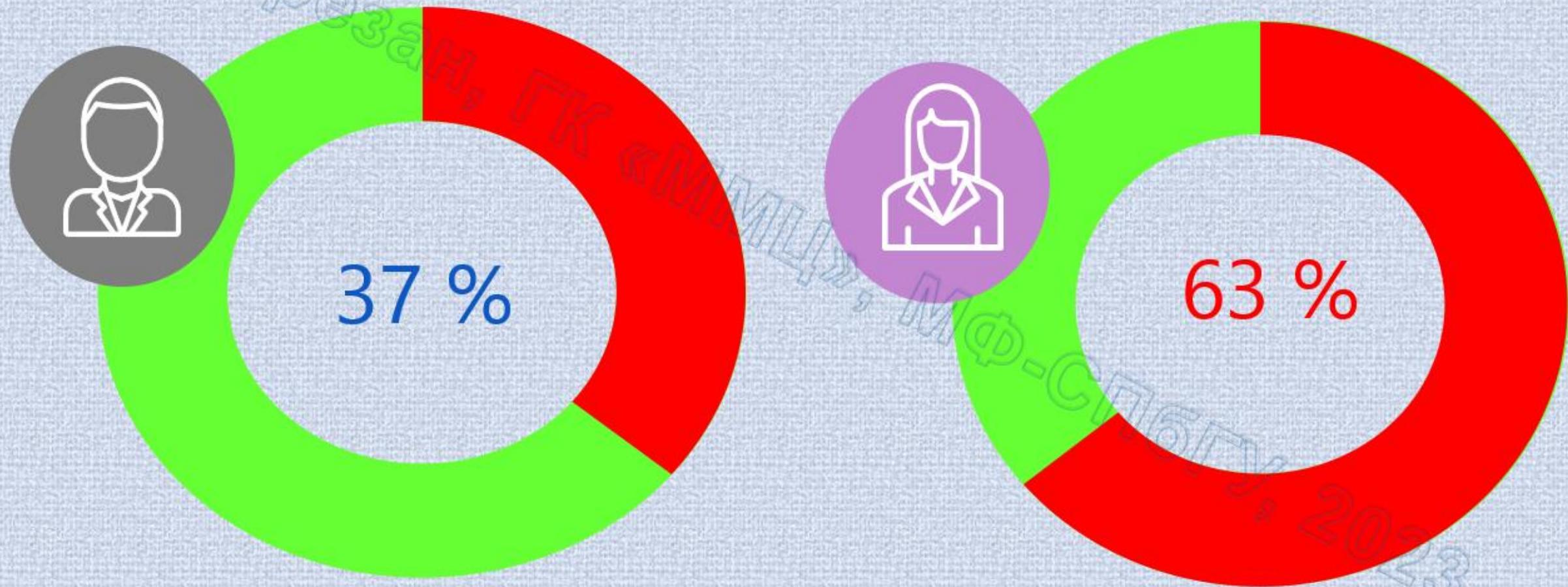


**~ 64 миллиона людей
в мире
страдают ХСН**

ХСН-хроническая сердечная недостаточность
СНумсФВ-сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса
СНнФВ-сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СНсФВ-сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

1. Van Riet EE, et al. Eur J Heart Fail 2014;16:772-777 2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Lancet 2018;392:1789-858; 3. Fonarow G et al. JACC 2007;8:768-777. 4. Tsioufis C, Georgiopoulos G, Oikonomou D, Thomopoulos C, Katsiki N, Kasiakogias A, Chrysochoou C, Konstantinidis D, Kalos T, Tousoulis D. Hypertension and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Connecting the Dots. Curr Vasc Pharmacol. 2017;16(1):15-22. doi: 10.2174/1570161115666170414120532. PMID: 28413968.

СН с сохраненной ФВ чаще встречается у женщин, независимо от возраста

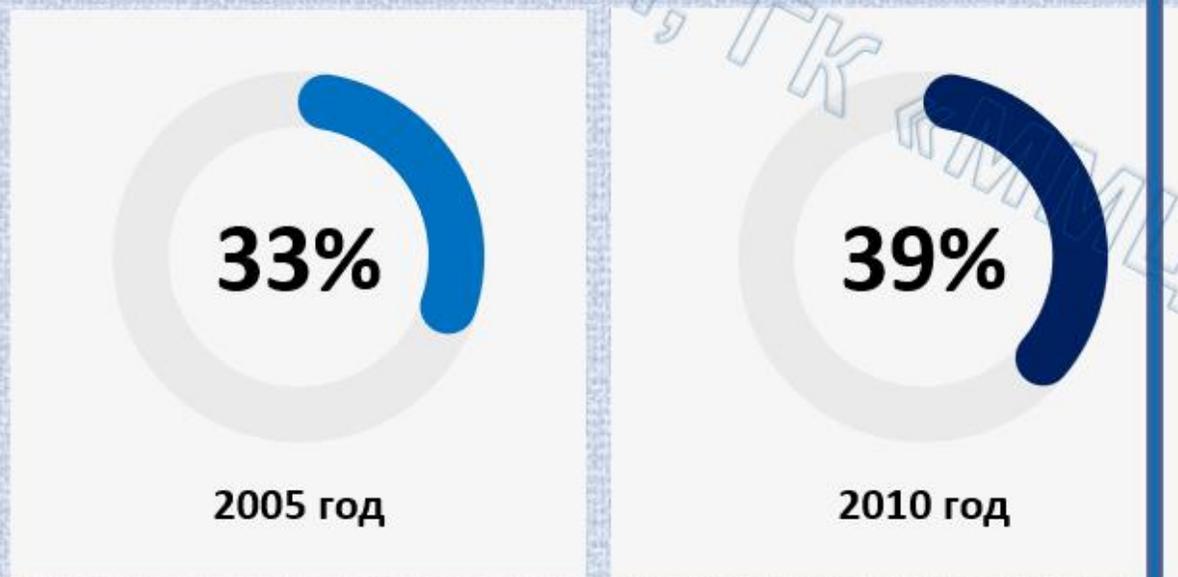


Данные по округу Олмстед, штат Миннесота, 2000–2010 гг.

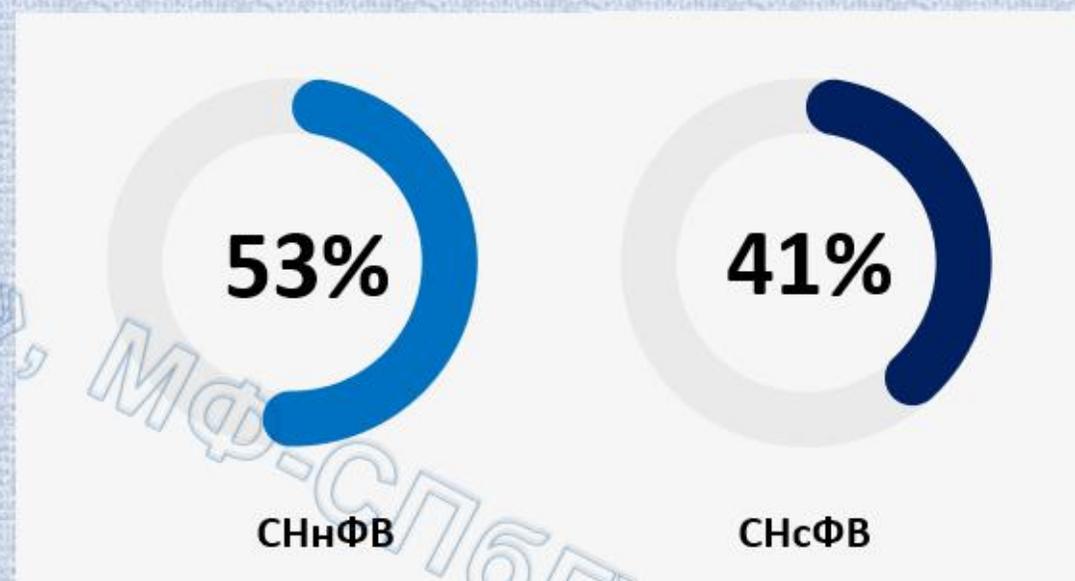
.Gerber Y. et al. JAMA Intern Med. 2015;175:996–1004

Госпитализации у пациентов с СНсФВ

Рост числа госпитализаций у пациентов с СНсФВ²



Пациенты, госпитализированные по причине СН¹



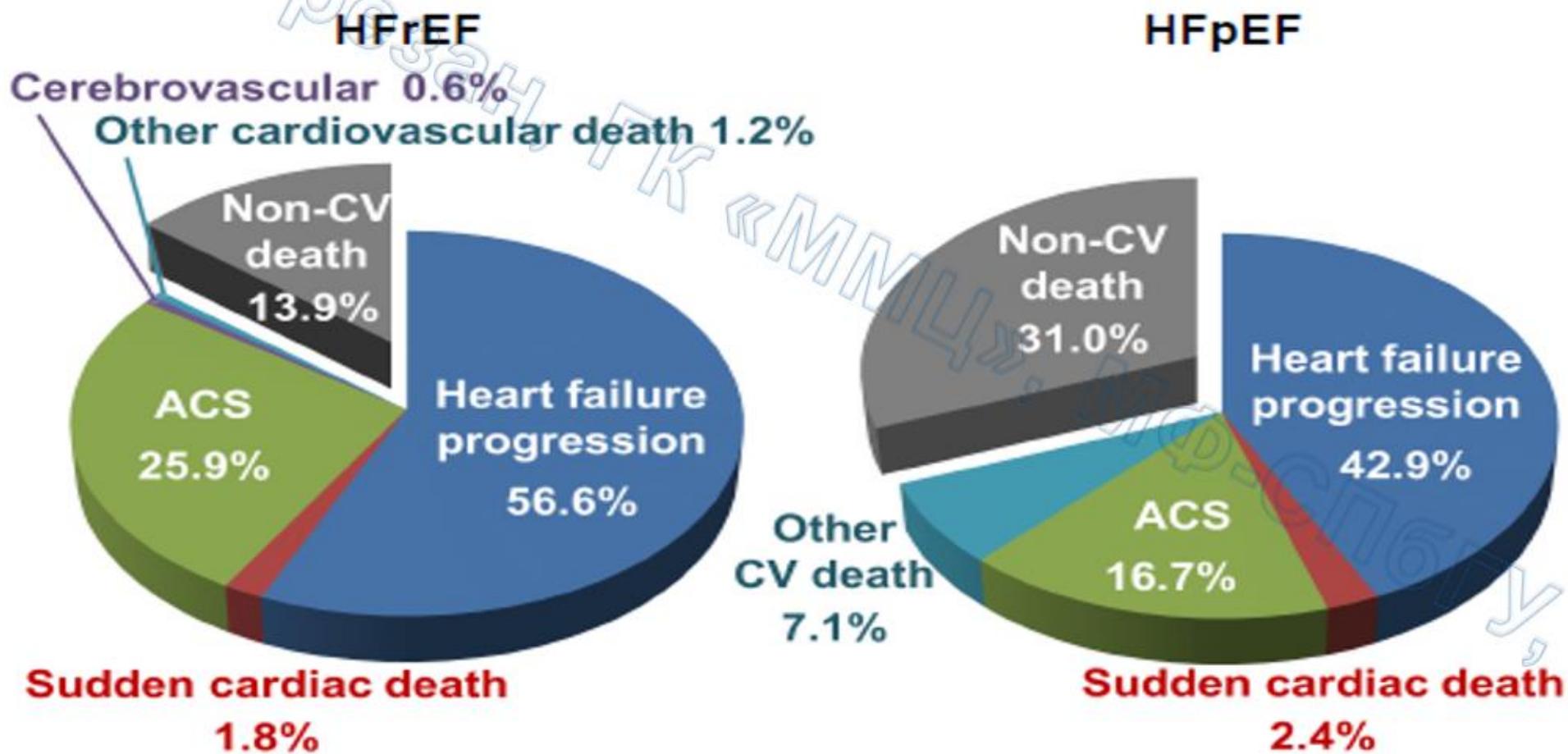
СНнФВ-сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СНсФВ-сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

1. Benjamin E.J. et al. Circulation 2018;137(12):e67-e492

2. Анализ базы данных 275 госпиталей, включенных в программу GWTC-HF в период 2005-2010гг; пациенты с ОДСН; n=110 621
Steinberg B.A. et al. Circulation. 2012;126: 65-75.

Причины внутригоспитальной смертности при HFrEF & HFpEF

➤ In-hospital mortality: the cause of death



ВСС – самая частая причина смерти у пациентов с СНсФВ



МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СНсФВ (как базис векторов терапии)

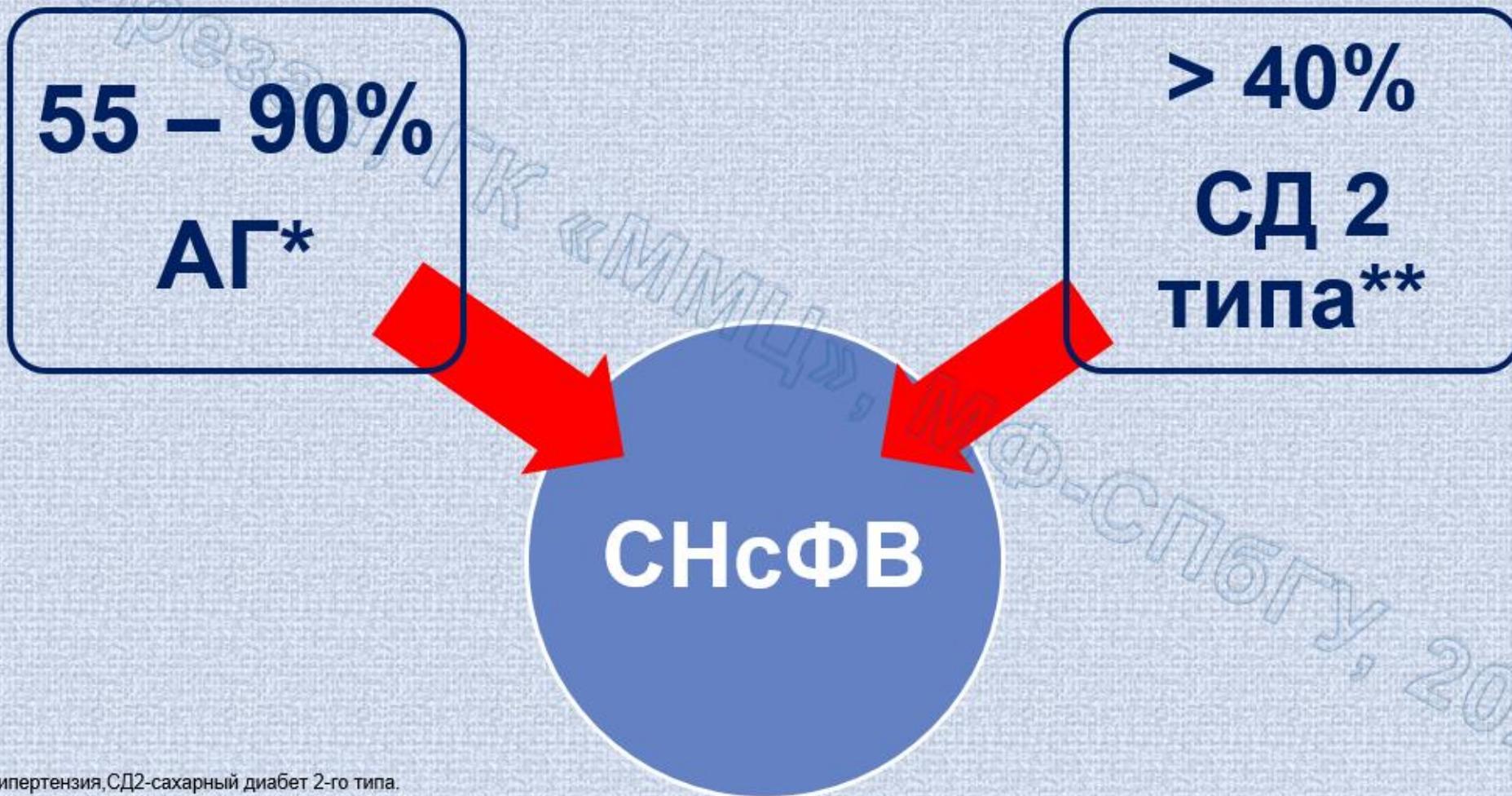
**«Современные векторы в лечении
Диастолической
сердечной
недостаточности»**

Заслуженный врач РФ

Профессор Андрей ОБРЕЗАН

А.Обрезан, ГБОУ ВПО «Медицинский университет имени И.И.Мечникова» СПбГУ, 2023

АГ и СД 2 типа – основные причины развития СНсФВ



АГ – артериальная гипертензия, СД2-сахарный диабет 2-го типа.

Основные механизмы развития и прогрессирования СНсФВ



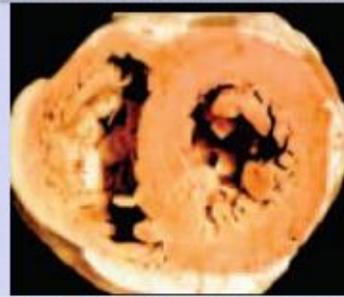
В основе СНсФВ лежит концентрическое ремоделирование ЛЖ

Секционные
препараты сердца^{1,2}

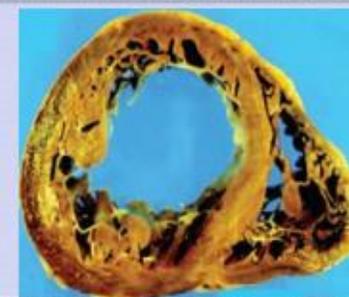
СНсФВ



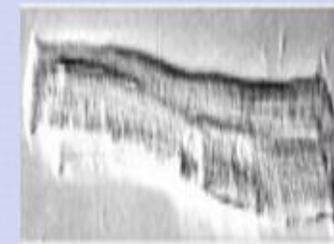
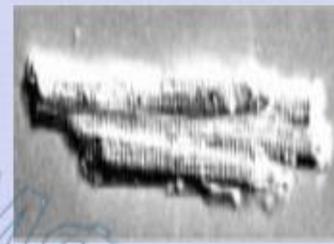
Норма



СНнФВ



Кардиомиоциты²



Основные
характеристики²

**Концентрическое
ремоделирование ЛЖ**

- Нормальный КДО
- ↑ толщины миокарда
- Высокое соотношение
масса/объем

**Эксцентрическое
ремоделирование ЛЖ**

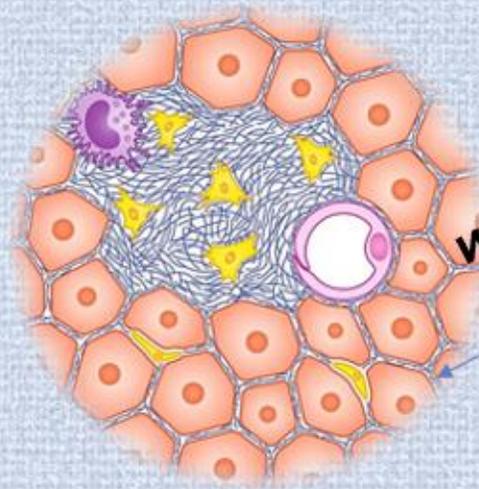
- ↑ КДО
- Незначительные изменения толщины
стенки
- Низкое соотношение
масса/объем

Формы сердечного фиброза и изменения клеточной архитектуры миокарда

Здоровый миокард

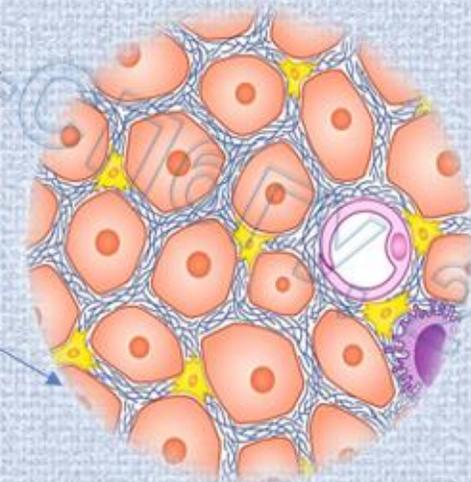


Замещающий фиброз



инфаркт миокарда
миокардиты

Интерстициальный и периваскулярный фиброз



гипертония
диабет
старение
ожирение

Стадии течения сердечной недостаточности



КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА СНсФВ

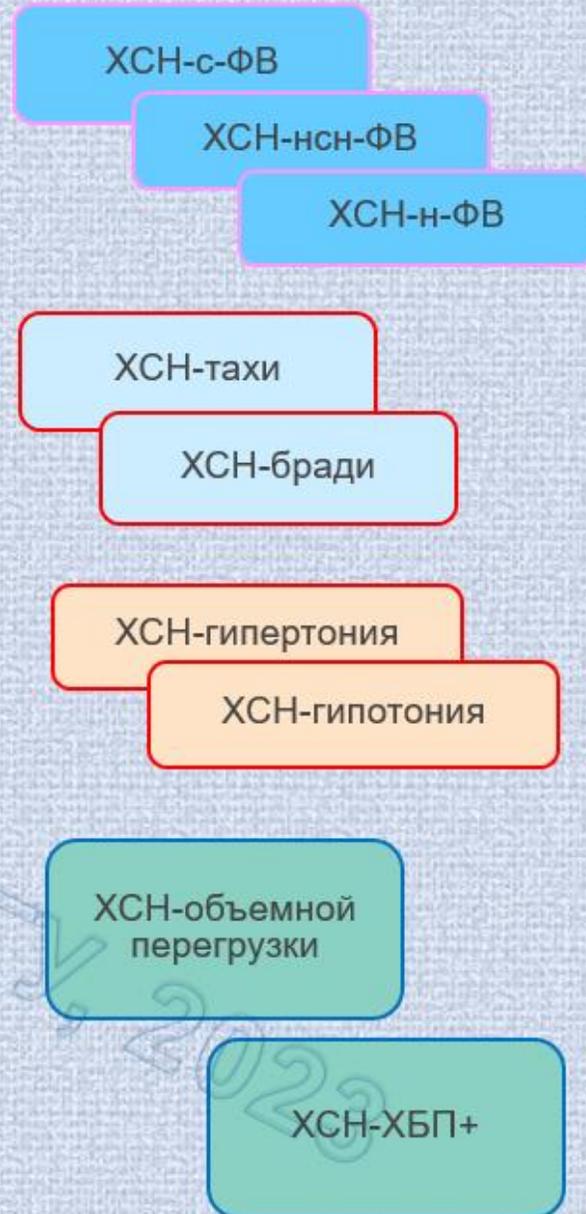
**«Современные векторы в лечении
Диастолической
сердечной
недостаточности»**

Заслуженный врач РФ

Профессор Андрей ОБРЕЗАН

А.Обрезан, СПбГУ, 2023

Фенотипы ХСН



«Портрет» больного с диастолической СН

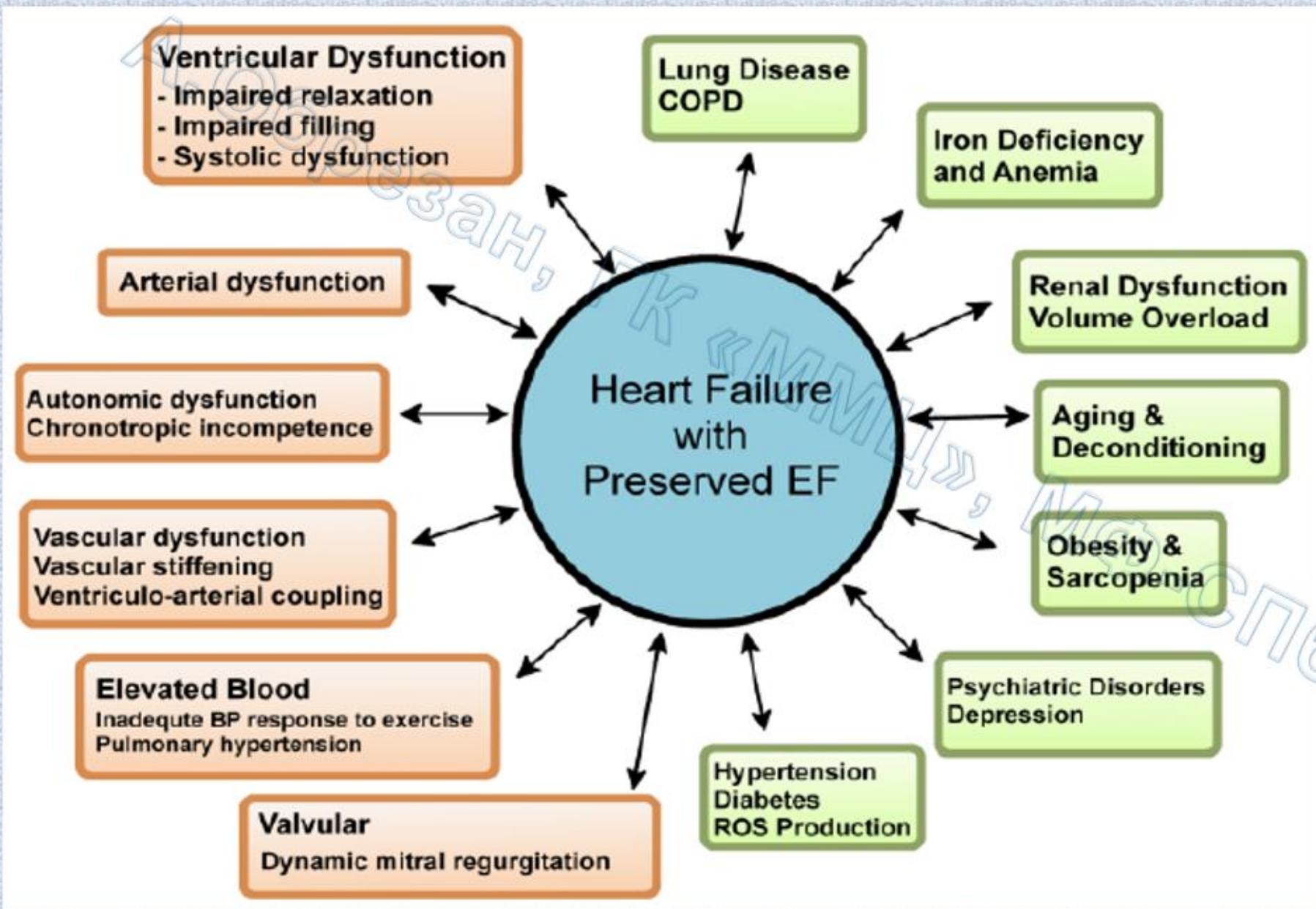
- *«Женщина преклонных лет, с АГ, вероятно страдающая СД и МА. По тяжести декомпенсации она мало отличается от "классических" больных с систолической дисфункцией, но размеры сердца у нее заметно меньше, а ФВ – больше»*

(Беленков Ю.Н., 2000; MISCHF, 1997)

- Продвинутый возраст
- АГ
- ФП
- Женский пол
- ХБП\Объемная нагрузка
- МС\СД
- ИМТ
- Физические ограничения
- Легочные болезни (ХОБЛ)
- ЛГ
- СХОАП
- Дефицит железа
- Депрессия\Психиатрические расстройства

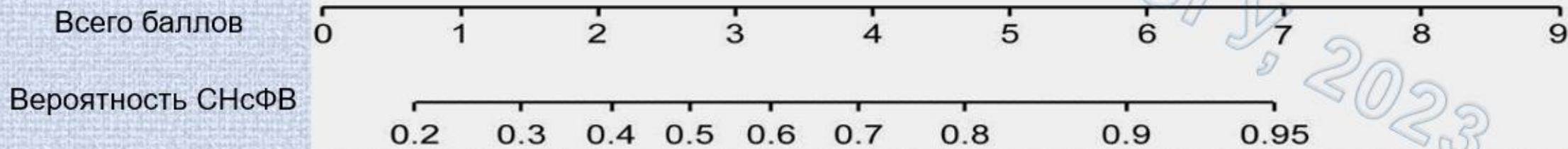
Диагноз ДСН не может быть поставлен у постели больного!

«Портрет» больного с ДСН



Шкала H₂FPEF вероятности СНсФВ

	Клинические параметры	Значение	Баллы
H₂	Вес	ИМТ>30 кг/м ²	2
	Гипертензия	2 или более АГП	1
F	Фибрилляция предсердий	Пароксизмальная или постоянная	3
P	Легочная гипертензия	ЭХОКГ: систолическое давление в ЛА>35 мм рт.ст.	1
E	Возраст	>60 лет	1
F	Давление наполнения	ЭХОКГ: E/e'>9	1
H₂FPEF score			Сумма (0-9)



Классификация СН по ФВЛЖ

СНсохрФВ

↘ СН с сохраненной ФВ (СНсохрФВ): СН с ФВЛЖ $\geq 50\%$

СНумснФВ

↘ СН с умеренно сниженной ФВ (СНумснФВ): ФВЛЖ от 41 до 49%

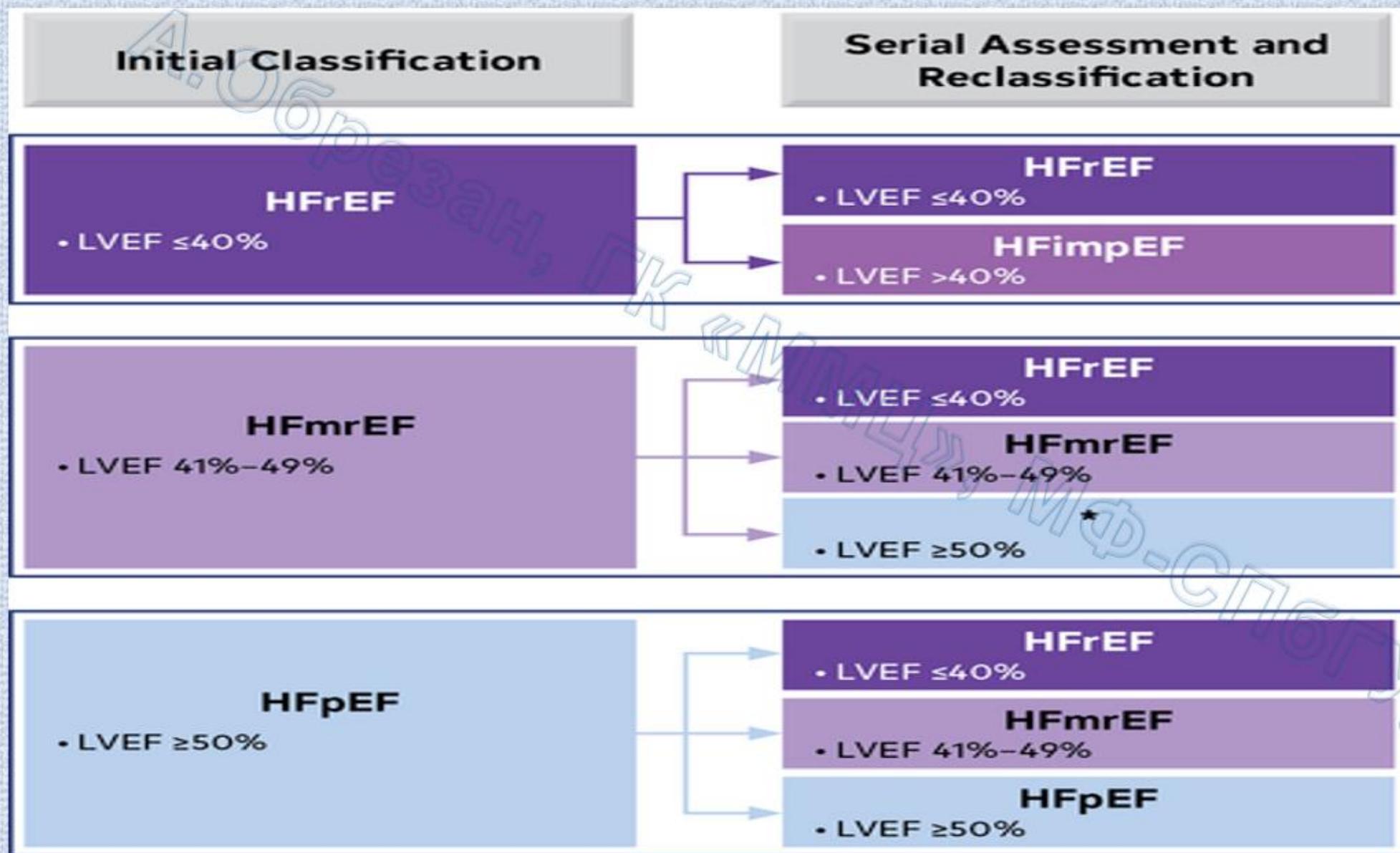
СНснФВ

↘ СН со сниженной ФВ (СНснФВ): ФВЛЖ $\leq 40\%$

СНувФВ

↘ СН с увеличившейся ФВ (СНувФВ): СН с исходной ФВЛЖ $\leq 40\%$ и увеличением ФВЛЖ $\geq 10\%$, если при повторном измерении ФВЛЖ $> 40\%$

Классификация и траектории течения ХСН



ЛЕЧЕНИЕ «СНсФВ»

«Современные векторы в лечении Диастолической сердечной недостаточности»

Заслуженный врач РФ

Профессор Андрей ОБРЕЗАН

А.Обрезан, СПбГУ, 2023

Медикаментозная терапия пациентов с СН и ФВ (2022)

Рекомендации	ЕОК	УУР, УДД
иАПФ рекомендуются всем пациентам с симптомной СН и сниженной ФВ ЛЖ при отсутствии противопоказаний для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти	IA	A, 2
Бета-адреноблокаторы рекомендуются всем пациентам со стабильной симптомной СН и сниженной ФВ ЛЖ при отсутствии противопоказаний для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти	IA	A, 2
Альдостерона антагонисты рекомендуются всем пациентам с симптомной СН и сниженной ФВ ЛЖ при отсутствии противопоказаний для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти	IA	A, 2
Дапаглифлозин**/эмпаглифлозин** рекомендуются всем пациентам с симптомной СН и сниженной ФВ ЛЖ вне зависимости от наличия или отсутствия СД и при отсутствии противопоказаний для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти	IA	A, 2
Валсартан+сакубитрил** рекомендуется всем пациентам с симптомной СН и сниженной ФВ ЛЖ при отсутствии противопоказаний для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти	IB	A, 2
Диуретики рекомендуются для улучшения симптомов СН у пациентов с признаками задержки жидкости	IB	A, 1

Успех лечения при СНнФВ не повторился при СНсФВ

Достижения в терапии в РКИ, посвященных СНнФВ не сопоставимы с Результатами РКИ, нацеленных на СНсФВ

Вмешательство	СНнФВ	СНсФВ
бета-блокатор	✓ SENIORS ¹	? OPTIMIZE-HF ¹⁵
иАПФ/БРА	✓ CHARM ²	✗ I-PRESERVE ¹⁶ PEP-CHF ¹⁷
сакубитрил/валсартан	✓ PARADIGM-HF ³	? PARAGON-HF ¹⁸
дигоксин	? DIG ⁴	✗ Dig-PEF ¹⁹
ингибитор ФДЭ-5	✓ RELAX-HF ⁵	✗ RELAX-HF ⁵
MRA	✓ RALES ⁶ EMPHASIS ⁷	✗ TOPCAT ²⁰ ALDO-HF ²¹
гидралазин/ИСДН	✓ A-HeFT ⁸ Cohn <i>et al.</i> ⁹	✗ NEAT-HFpEF ²²
CRT	✓ MADIT-CRT ¹⁰ COMPANION ¹¹	? PROSPECT ²³
ICD	✓ IMPROVE-HF ¹⁰ MADIT-I ¹²	? Исследования отсутствуют
физические упражнения	✓ HF-ACTION ¹³ Thompson <i>et al.</i> ¹⁴	? Pandey <i>et al.</i> ²⁴

*Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований.

иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокатор рецептора ангиотензина; CRT — сердечная ресинхронизирующая терапия (cardiac resynchronisation therapy); СН — сердечная недостаточность; СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; ICD — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (implantable cardioverter-defibrillator); MRA — антагонист минералокортикоидов (mineralocorticoid receptor antagonist); ИСДН — изосорбида динитрат; ФДЭ-5 — фосфодиэстераза 5 типа.

Источники приведены в примечаниях.

Основные направления терапии диастолической СН

- ❑ снижение степени ремоделирования ЛЖ (ишемического, постинфарктного, гипертонического...).
- ❑ снижение степени АГ и контроль АД на оптимальном для центральной гемодинамики уровне;
- ❑ поддержание предсердно-желудочковой синхронности и уменьшение степени тахикардии;
- ❑ консервативное или оперативное лечение миокардиальной ишемии;
- ❑ коррекция миокардиального метаболизма и терапия миокардиодистрофии;
- ❑ терапия состояний, сопровождающихся правожелудочковой дисфункцией;

Патогенетические направления терапии диастолической СН

Для диастолического компонента СН наиболее обосновано применение средств:

- **Препараты удлиняющие диастолу:**
 - β-блокаторы (неселективные и селективные без собственной симпатомиметической активности);
 - фенилалкиламиновые производные антагонистов кальция (при отсутствии систолической дисфункции);
 - специфические антагонисты синусового узла (ивабрадин).
- **Препараты, улучшающие расслабление миокарда:**
 - дигидропиридиновые антагонисты кальция при склонности к брадикардии;
 - фенилалкиламиновые антагонисты кальция при склонности к тахикардии.
- **Препараты, препятствующие ремоделированию миокарда:**
 - ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента;
 - антагонисты ангиотензина II;
 - антагонисты альдостерона.
- **Препараты кардиопротекторного и метаболического действия** (производные пиперазина, антиоксиданты, антигипоксанты, калиевые препараты, милдронат, триметазидин, эспалипон, ...).

Потенциальные механизмы действия и эффекты иНГЛТ-2

- Уменьшение артериального давления;
- Уменьшение жесткости артериальных сосудов;
- Улучшение эндотелиальной функции;
- Уменьшение интерстициального объема по сравнению с интраваскулярным объемом;
- Уменьшение преднагрузки и постнагрузки;
- Увеличение гематокрита;
- Уменьшение активации симпатической нервной системы.

- Уменьшение гипертрофии миокарда и фиброза;
- Обратное ремоделирование сердца;
- Улучшение энергетики миокарда;
- Уменьшение кардиального оксидативного стресса;
- Ингибирование Na^+/H^+ обменника;
- Уменьшение накопления эпикардального жира.

Сосудистые
и
гемодинамические
эффекты

Почечные
эффекты

МЕХАНИЗМЫ
И ЭФФЕКТЫ
иНГЛТ-2

- Уменьшение активности ренин-ангиотензиновой системы;
- Уменьшение внутриклубочкового давления;
- Увеличение натрийуреза, глюкозурии и урикозурии;
- Уменьшение альбуминурии;
- Уменьшение ренального оксидативного стресса;
- Сохранение функции почек;
- Увеличение эритропоэтина.

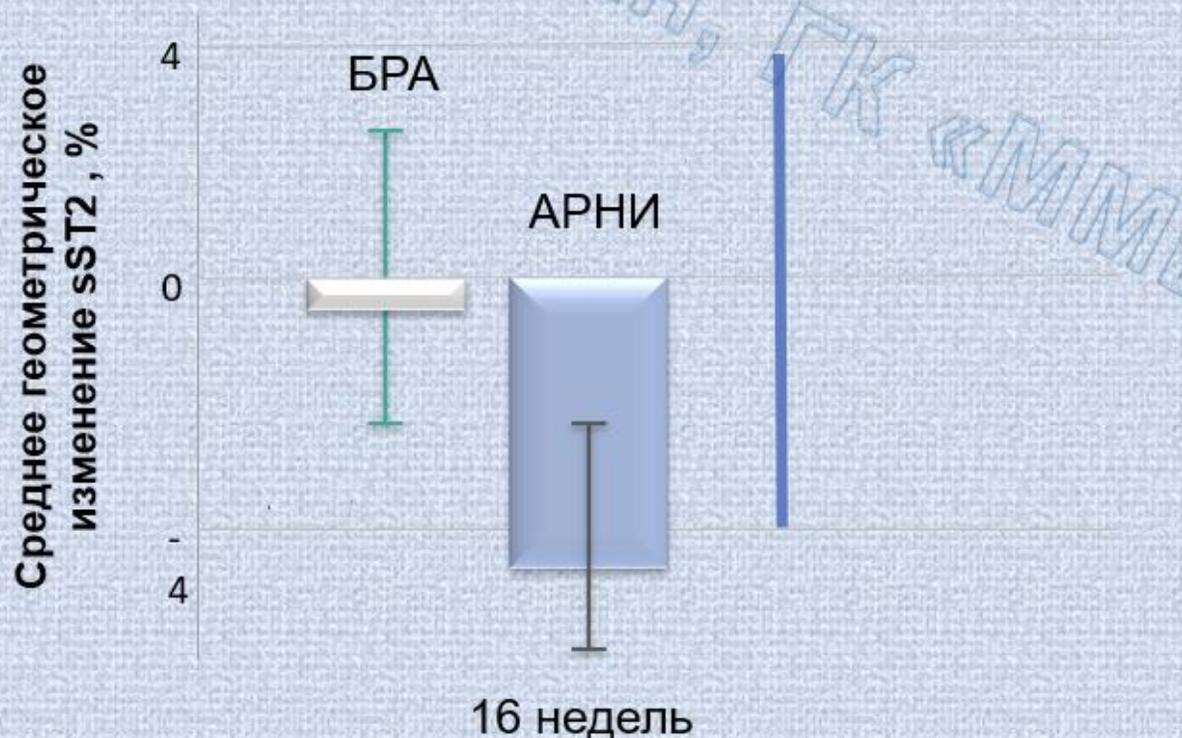
Кардиальные
эффекты

Метаболические
эффекты

- Потеря веса;
- Уменьшение общего и висцерального ожирения;
- Увеличение захвата мышцами свободных жирных кислот;
- Повышение чувствительности к инсулину;
- Снижение уровня мочевой кислоты;
- Уменьшение стеатоза печени и гепатоцеллюлярного повреждения.

PARAGON-HF: АРНИ способствует уменьшению маркера фиброза миокарда у пациентов с ХСН¹

Более выраженное снижение уровня sST2 на фоне терапии АРНИ по сравнению с БРА*



PARAGON-HF: снижение рисков ССС и количества госпитализаций по причине СН на терапии АРНИ, по сравнению с БРА* у пациентов с ФВ ≤ 57%

22%

vs. БРА*

Снижение относительного риска по первичной конечной композитной точке (СС смерть и общее количество госпитализаций)
ОР 0,78 (95% ДИ 0,64 – 0,95)

25%

vs. БРА*

Снижение риска госпитализаций по поводу СН

ОР = 0,75 (95% ДИ 0,60-0,95)

¹во всем исследуемом диапазоне ФВЛЖ, согласно критериям включения в РКИ

БРА- блокаторы рецепторов к ангиотензину II, АРНИ-ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор

*в качестве препарата сравнения использовался валсартан, снижение уровня sST2- 4% (95%ДИ: 1% -7%); p < 0,002

PARAGON-HF: международное рандомизированное двойное слепое событийно-управляемое исследование в параллельных группах с активным контролем у пациентов с ФВЛЖ ≥ 45%; минимальный период наблюдения 29 месяцев; n=4822

Cunningham J.W. et al. JACC. 2020;76:503-514

Рекомендации по первичной профилактике ХСН у пациентов с факторами риска ее развития (ESC 2021)

	Класс	Ур-нь
Рекомендуется лечение гипертонии, чтобы предотвратить или отсрочить начало СН, а также предотвратить госпитализацию при СН.	I	A
Лечение статинами рекомендуется пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний или с сердечно-сосудистыми заболеваниями, чтобы предотвратить или отсрочить начало СН, и для предотвращения госпитализации по поводу СН	I	A
Ингибиторы НГЛТ2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин) рекомендуются пациентам с диабетом с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний или с сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью предотвращения госпитализации с сердечной недостаточностью.	I	A
Рекомендации по поводу изменения малоподвижного образа жизни, ожирения, курения сигарет и злоупотребления алкоголем для предотвращения или отсрочки начала СН.	I	C

Рекомендации по лечению больных с СНсФВ (2021)

Рекомендации	Класс	Уровень
Скрининг и этиологическое лечение сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний рекомендуются пациентам с СНсФВ (см. соответствующие разделы этого документа)	I	C
Диуретики рекомендуются пациентам с СНсФВ при застойных явлениях для облегчения признаков и СИМПТОМОВ	I	C

Медикаментозная терапия пациентов с СНсФВ (2022)

Рекомендации	ЕОК	УУР, УДД
У пациентов с ХСНсФВ рекомендуется рассмотреть возможность приема дапаглифлозина**/эмпаглифлозина с целью снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти	IA	A, 2
Пациентам с ХСНсФВ и застойными явлениями рекомендованы диуретики с целью устранения застойных явлений и уменьшения выраженности симптомов и признаков сердечной недостаточности	IB	A, 1
У пациентов с ХСНсФВ рекомендуется рассмотреть возможность приема валсартан+сакубитрила** с целью снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти	IIaB	B, 2
У пациентов с СНсФВ и уровнем NT-proBNP >360 пг/мл следует рассмотреть вопрос о назначении альдостерона антагонистов с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций из-за сердечной недостаточности и остановки сердца	IIaC	B, 2
У пациентов с СНсФВ рекомендуется назначение иАПФ/АРА, бета-блокаторов, альдостерона антагонистов с целью снижения риска госпитализаций, связанных с обострением сердечной недостаточности	IIbB	B, 2

Фармакологическая терапия при ХСН II-IV ФК с СНусФВ (ESC 2021)

Рекомендации	Класс	Уровень
Диуретики рекомендованы пациентам с застойными явлениями и ХСН со сниженной ФВЛЖ для облегчения симптомов	I	C
<u>иАПФ</u> могут быть рассмотрены у пациентов с ХСН с умеренно сниженной ФВЛЖ для снижения риска госпитализации по причине СН и смерти	IIb	C
<u>АРА</u> могут быть рассмотрены у пациентов с ХСН с умеренно сниженной ФВЛЖ для снижения риска госпитализации по причине СН и смерти	IIb	C
<u>Бета-блокаторы</u> могут быть рассмотрены у пациентов с ХСН с умеренно сниженной ФВЛЖ для снижения риска госпитализации по причине СН и смерти	IIb	C
<u>АМР</u> могут быть рассмотрены у пациентов с ХСН с умеренно сниженной ФВЛЖ для снижения риска госпитализации по причине СН и смерти	IIb	C
<u>Сакубитрил/валсартан</u> может быть рассмотрен у пациентов с ХСН с умеренно сниженной ФВЛЖ для снижения риска госпитализации по причине СН и смерти	IIb	C

Ведение пациентов с СНпФВ (СНусФВ) МЗ РФ

У пациентов с симптоматичной СНпФВ рекомендуется рассмотреть возможность приема бета-адреноблокаторов, разрешенных при СНнФВ, иАПФ/АРА/ валсартан+сакубитрил и альдостерона антагонистов, с целью снижения риска сердечно сосудистой смерти и госпитализации из-за ХСН.

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Специальных исследований по лечению пациентов с СНпФВ не проводилось. В то же время проведенные в последние годы субанализы ранее выполненных исследований по лечению пациентов с ХСН с ФВЛЖ >40 %, а также мета-анализ исследований по использованию бета-адреноблокаторов при ХСН показали способность, по крайней мере, ингибиторов иАПФ/АРА/ валсартан+сакубитрил, бета-адреноблокаторов и альдостерона антагонистов снижать смертность и число повторных госпитализаций у пациентов с СНпФВ.

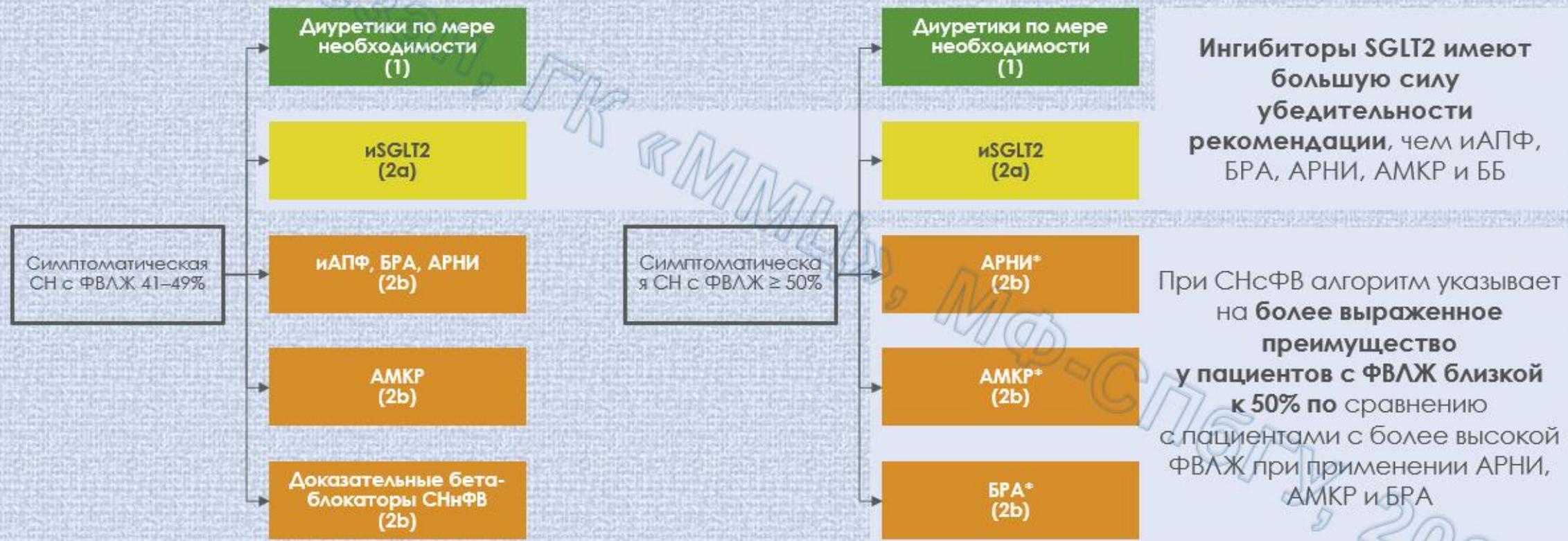
Медикаментозная терапия пациентов с СНусФВ (2022)

Рекомендации	ЕОК	УУР, УДД
У пациентов с ХСНусФВ рекомендуется рассмотреть возможность приема дапаглифлозина**/ эмпаглифлозина** с целью снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти.	IA	A, 2
У пациентов с ХСНусФВ и признаками задержки жидкости рекомендуется назначение диуретиков с целью улучшения клинической симптоматики ХСН	IC	A, 1
У пациентов с ХСНусФВ рекомендуется рассмотреть возможность приема валсартан+сакубитрила** с целью снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти	IIaB	B, 2
У пациентов с ХСНусФВ рекомендуется рассмотреть возможность приема иАПФ/ АРА, бета-адреноблокаторов, разрешенных при ХСНусФВ, и альдостерона антагонистов, с целью снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти	IIbC	B, 5

СНусФВ-сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
иАПФ-ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ФВ ЛЖ-фракция выброса левого желудочка

Медикаментозная терапия пациентов с СН_{усФВ} (2022)

СН с незначительно сниженной ФВ и СНсФВ: Ингибиторы SGLT2, включенные в алгоритм лечения **АНА/АСС/HFSA 2022 г.**



*Большая польза у пациентов с ФВЛЖ близкой к 50%. Класс и степень убедительности рекомендации: 2a: Умеренная сила убедительности рекомендации; польза >> риск. 2b: Слабая сила убедительности рекомендации; польза ≥ риск. иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокатор рецепторов ангиотензина; АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; ББ — бета-блокатор; ESC — Европейское кардиологическое общество; СН — сердечная недостаточность; СН с незначительно сниженной ФВ — сердечная недостаточность с незначительно сниженной фракцией выброса; СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов; иSGLT2 — [ингибитор] натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Курация ХСН с улучшенной\восстановленной ФВЛЖ

Восстановленная ФВЛЖ:

исходная ФВЛЖ <40%,
увелечение на 10 п.п. от исходного,
и ФВЛЖ > 40% при повторном измерении

Рекомендуется продолжить ведение и терапию у данной категории пациентов согласно клиническим рекомендациям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Современные векторы в лечении Диастолической сердечной недостаточности»

*Заслуженный врач РФ
Профессор Андрей ОБРЕЗАН*

А.Обрезан, СПбГУ, 2023

2022 Рекомендации АНА/АСС/НФСА по курации сердечной недостаточности

*

Рекомендованная лекарственная терапия по стадиям СН

Основные классы лекарственных препаратов согласно Рекомендациям

стадия А

Высокий риск развития СН

иНГЛТ-2 у пациентов с СД2
Класс 1

стадия В

Бессимптомная СН (пре-СН)

иНГЛТ-2 у пациентов с СД2
Класс 1

иАПФ
Класс 1

БРА при непереносимости иАПФ
Класс 1

Бета-блокаторы
Класс 1

стадия С и D

Стадия С: симптоматическая СН и стадия D: выраженные проявления СН
СНнФВ: ФВЛЖ $\leq 40\%$

АРНИ при NYHA II-III;
иАПФ или БРА при NYHA II-IV
Класс 1

Бета-блокаторы
Класс 1

АМКР
Класс 1

иНГЛТ-2
Класс 1

Диуретики при необходимости
Класс 1

Нитраты для NYHA III-IV у афроамериканских пациентов
Класс 1

СН с умеренно сниженной ФВ:
ФВЛЖ 41-49%

Диуретики при необходимости
Класс 1

иНГЛТ-2
Класс 2a

иАПФ, БРА, АРНИ
Класс 2b

АМКР
Класс 2b

Бета-блокаторы
Класс 2b

СНсФВ: ФВЛЖ $\geq 50\%$

Диуретики при необходимости
Класс 1

иНГЛТ-2
Класс 2a

АРНИ
Класс 2b

АМКР
Класс 2b

БРА
Класс 2b

Дапаглифлозин в РФ не зарегистрирован по показанию СНсФВ

МЫ РАЗВИВАЕМ ДОСТУПНОЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ
ОБРАЗОВАНИЕ



Петербургский
Союз
Врачей

www.spb.doctor

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

