



Шифман Е. М. д. м. н. профессор

# Сепсис. Интенсивная терапия гемодинамических нарушений



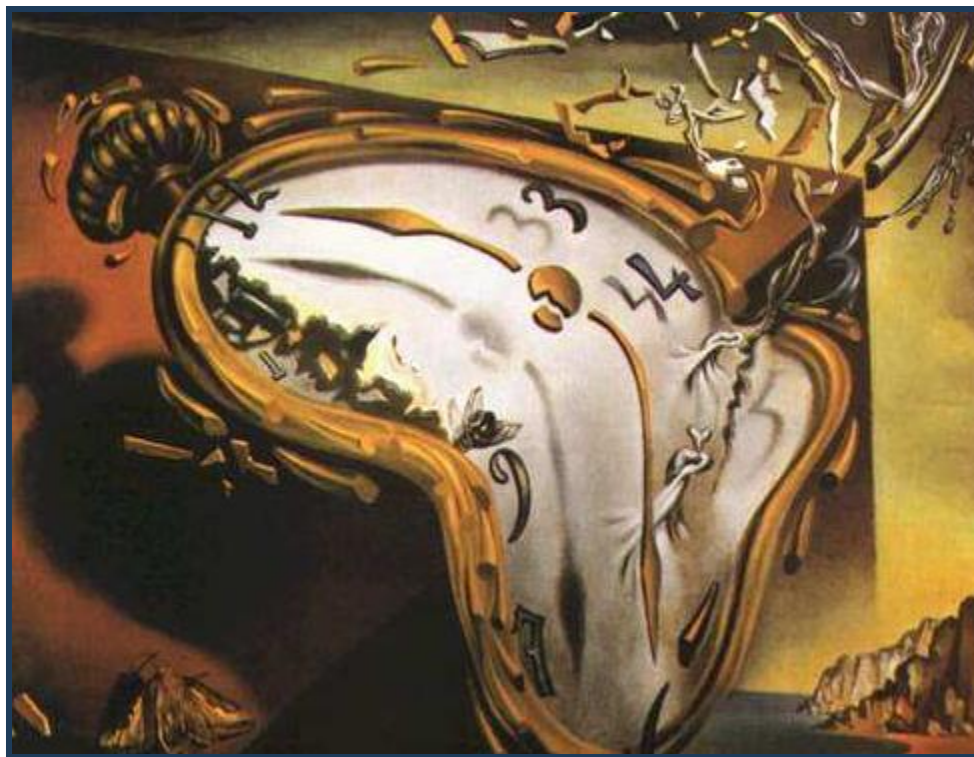


- **Мультидисциплинарный подход**





## Время влияет на сепсис



# Сепсис может развиваться быстро



**Патогенез может быть быстрым: смерть наступает через 24-72 часа**

**“Цитокиновый шторм”, также известный как Синдром Системной Воспалительной Реакции (ССВР), является ключевым игроком**

**Неконтролируемый цитокиновый шторм может привести к септическому шоку и смерти**

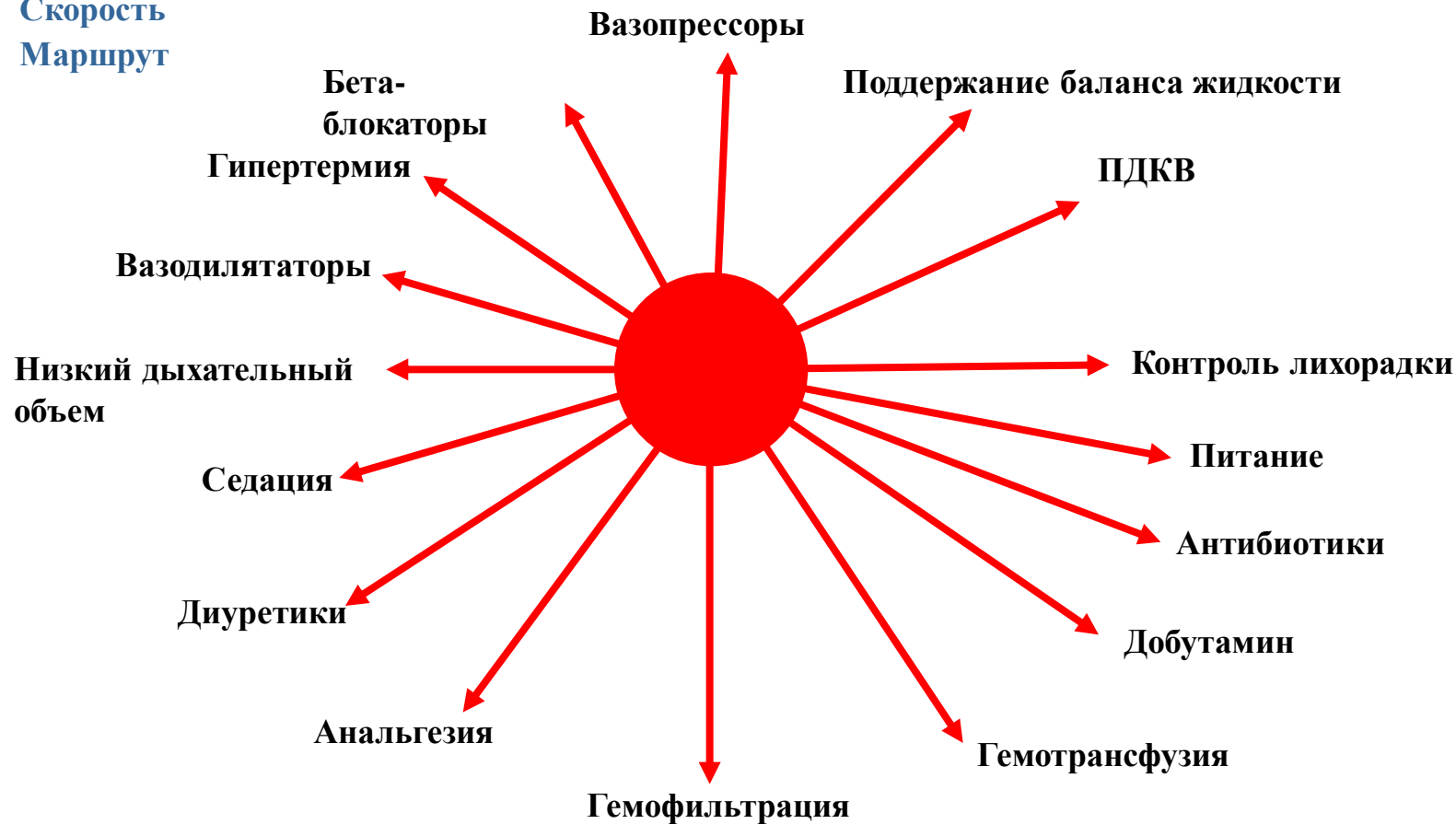


*Мультидисциплинарный подход*

## Пилот авиалиний

Высота  
Скорость  
Маршрут

## Врач отделения интенсивной терапии



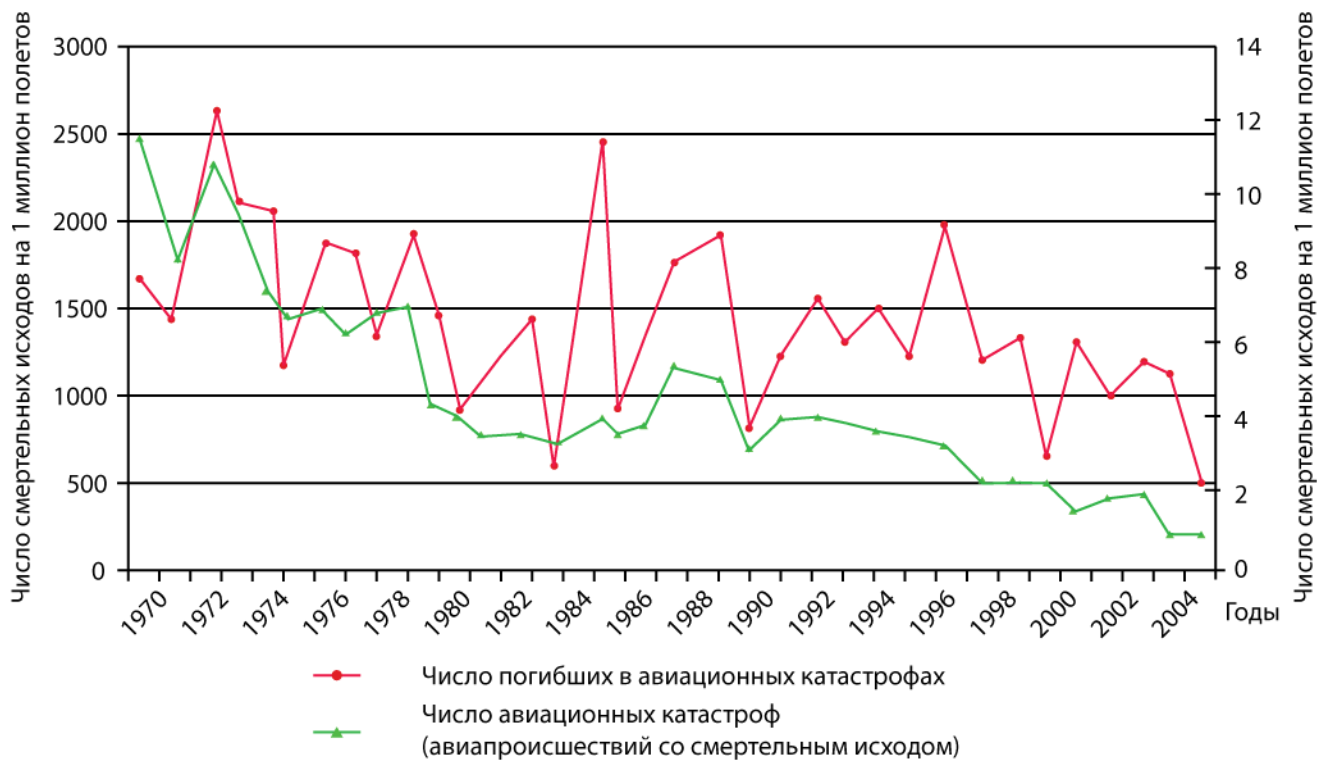
*Crit Care Med 33: 1225–1229, 2005*





# Авиационные происшествия

## Статистика авиационных происшествий (информация с сайта *airdisasters.com*)



# Осторожно! Не заблудитесь!





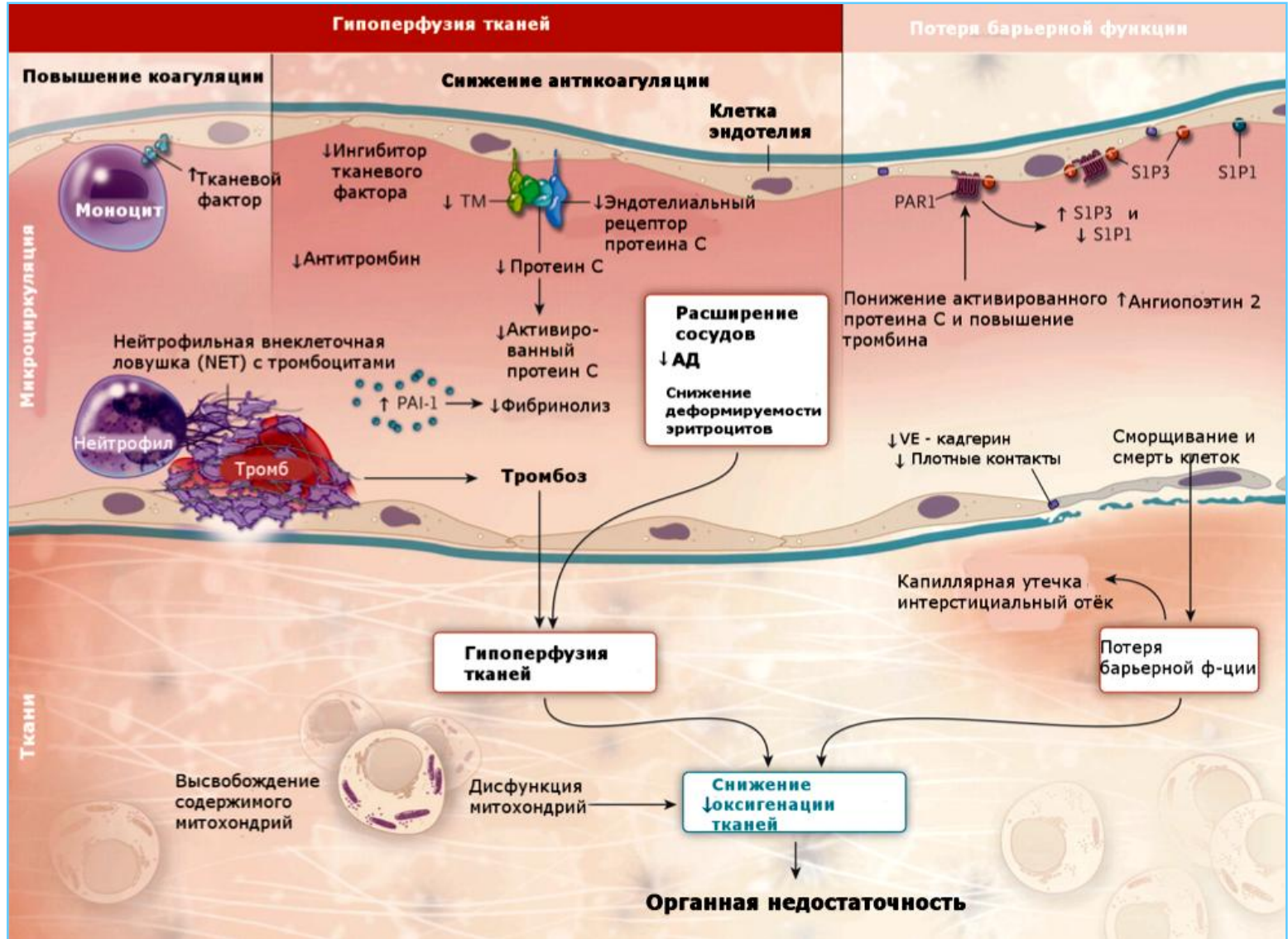


## **Всегда ли вариации практики – это плохо?**

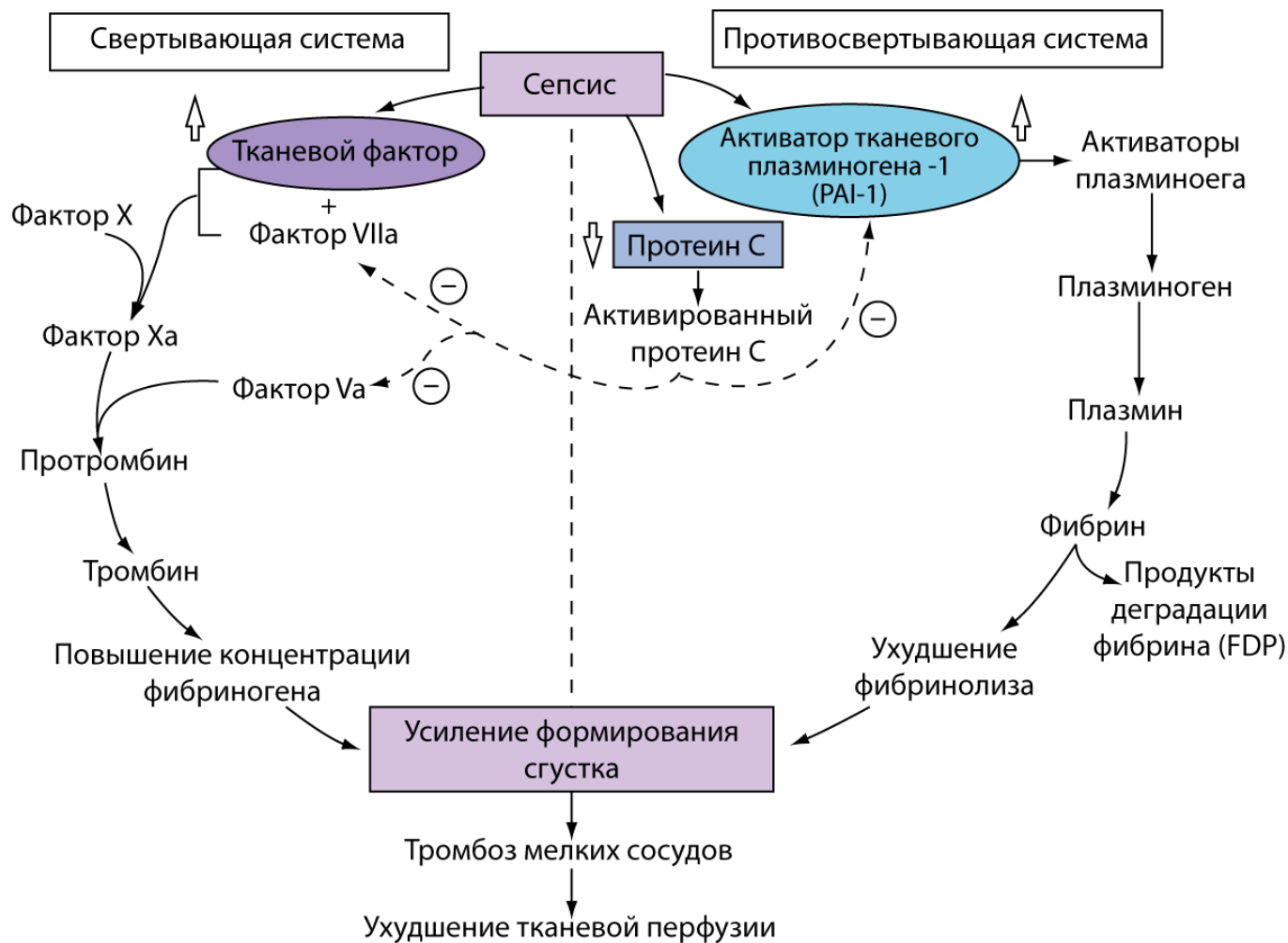
**Субоптимальная приверженность оптимальной практике –  
это нехорошо**

**Вариации в практике, если оптимальная практика точно не  
определена –  
это нормально**





# Система гемостаза при сепсисе





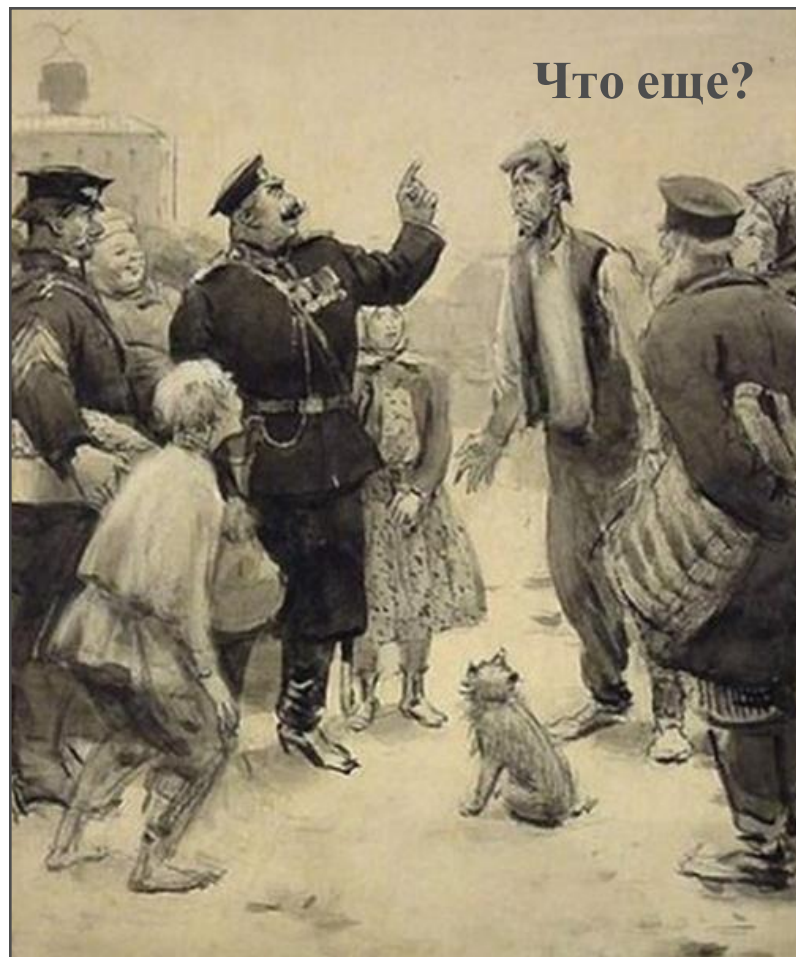


## Некоторые маркеры сепсиса

<b>Resistin lactoferrin</b>	<b>sPLA2</b>	<b>Рецепторы фактора некроза опухоли</b>	<b>Миелоид, относящийся к протеину (MRP) 8 и 14</b>
<b>Фибриноген</b>	<b>СРБ</b>		
<b>Неоптерин</b>	<b>Эластаза</b>	<b>Группа протеина высокой мобильности-1</b>	<b>Альфа1антитрипсин</b>
<b>Фосфолипаза</b>	<b>sCD163</b>		<b>sIL-1 рецепторы</b>
<b>Колептин</b>	<b>TREM</b>	<b>sCD14</b>	<b>Церулоплазмин</b>
<b>Гелзолин</b>	<b>Альфа амилоид</b>	<b>Фактор некроза опухоли</b>	<b>Протеин С</b>
<b>Gas6</b>	<b>Факторы комплемента</b>		<b>Интерферон-γ</b>
<b>Остеопонтин</b>	<b>Фосфолипаза</b>	<b>Прокальцитонин</b>	<b>Рецепторы ИЛ-2</b>
<b>ИЛ-13</b>	<b>CD 64</b>		<b>Эндотелин-1</b>
<b>ИЛ-10</b>	<b>ИЛ-6</b>	<b>Эндотелиальная молекула адгезии лейкоцитов-1</b>	<b>Гранзим К</b>
	<b>Нитриты/нитраты</b>		<b>ИЛ-8</b>
			<b>Е-селектин</b>

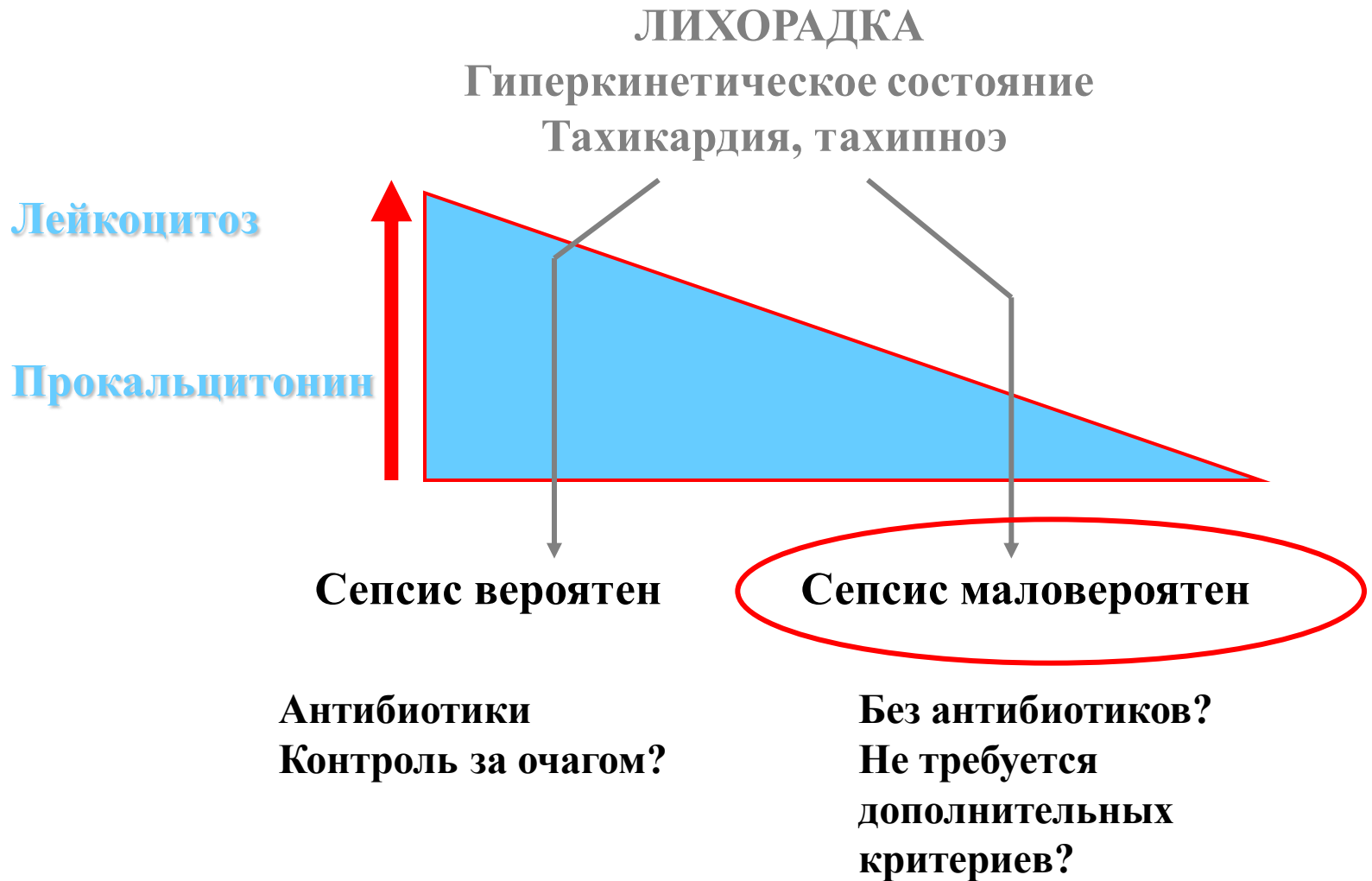


## Маркеры сепсиса





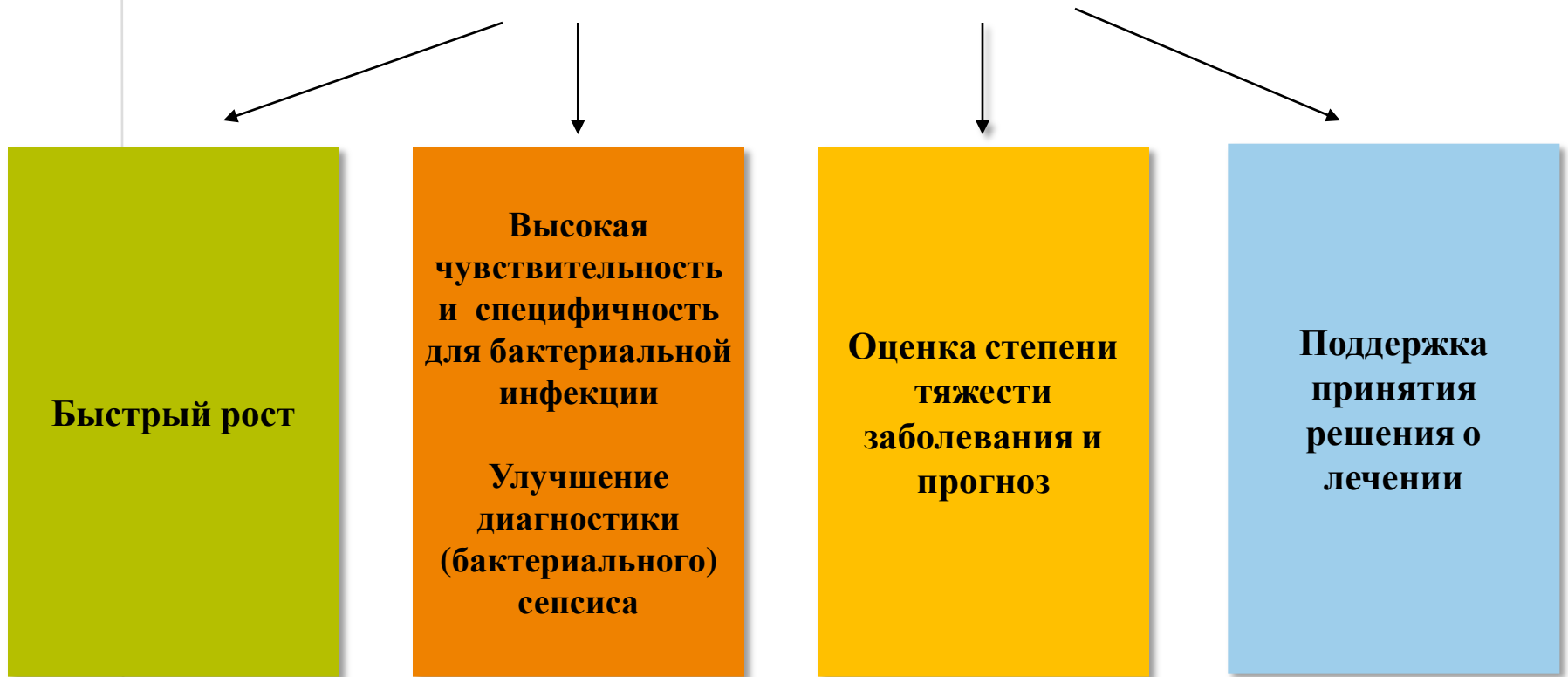
# Маркеры сепсиса





# Почему Прокальцитонин???

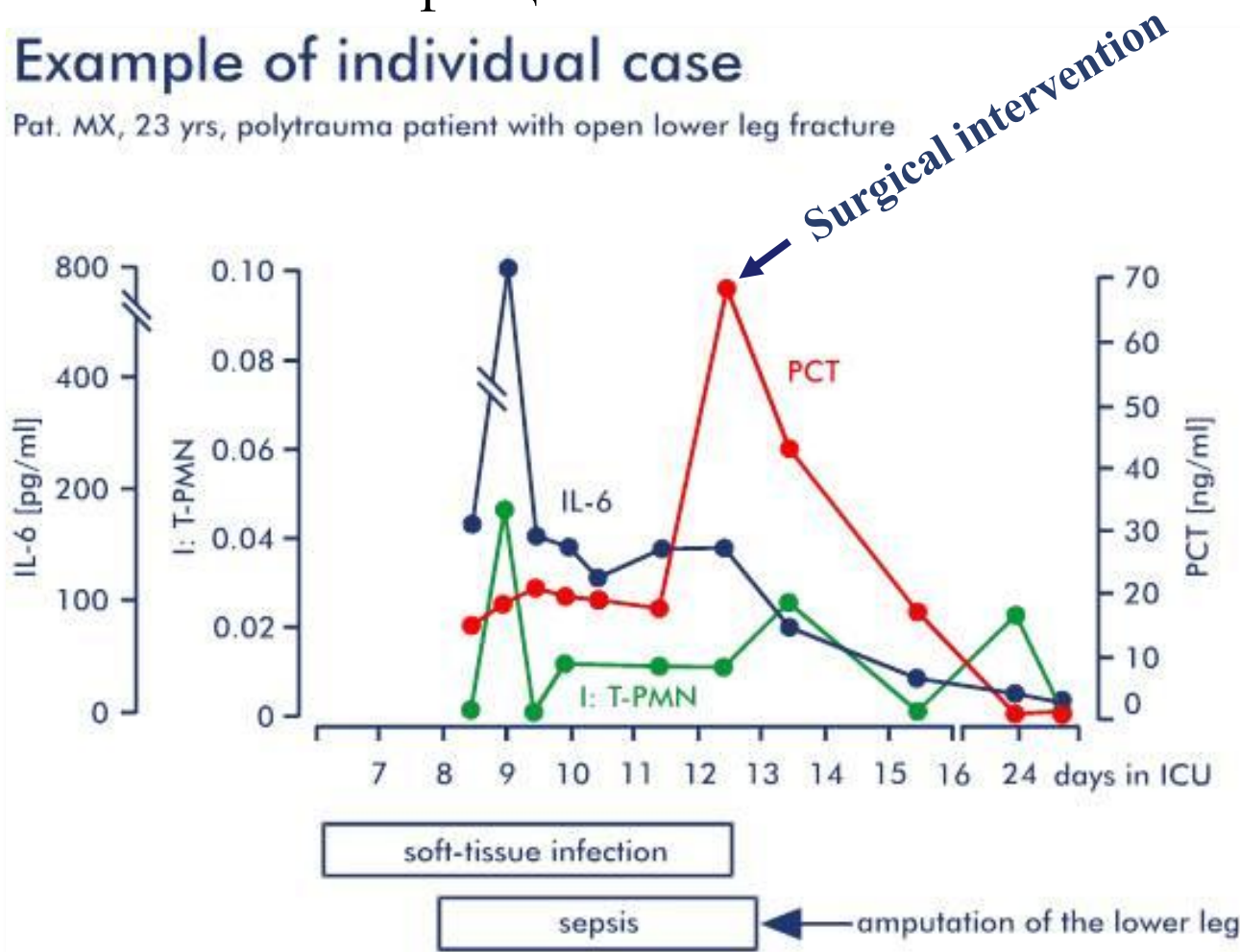
Как проверить производительность маркера для клинически значимых бактериальных инфекций и сепсиса?



# Снижение значения ПКТ после успешного удаления инфекционного очага

## Example of individual case

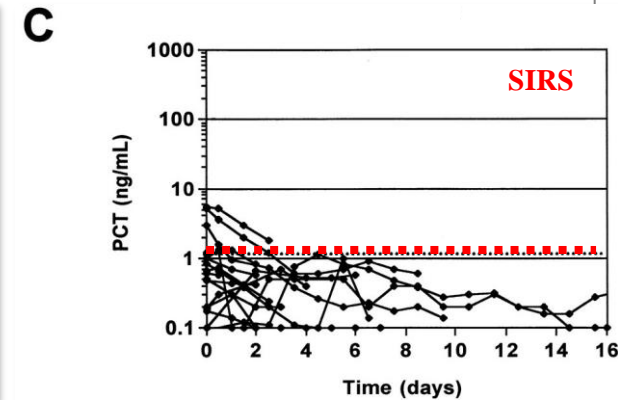
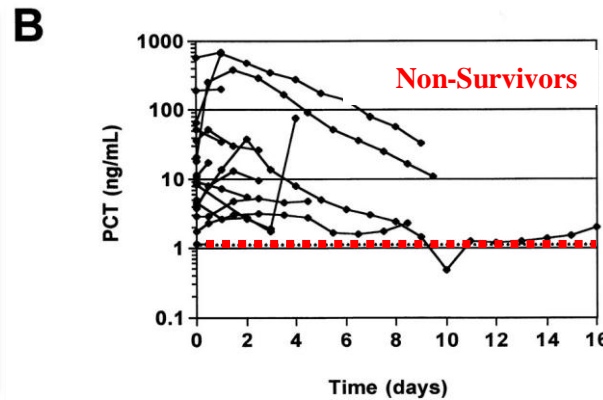
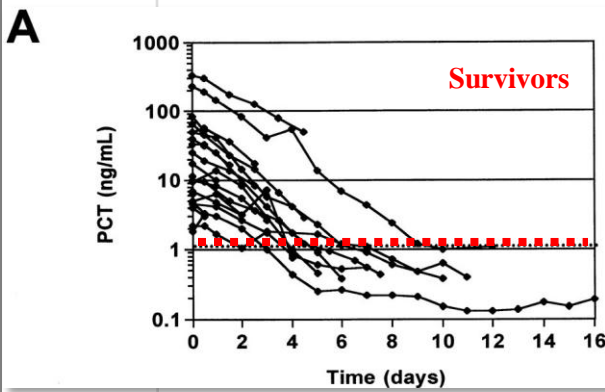
Pat. MX, 23 yrs, polytrauma patient with open lower leg fracture



## Септические пациенты с начальным ПКТ > 1 µg/L

**Сепсис**

**ССВО**



**Быстрое снижение ПКТ до < 1 µg/L показывает хороший прогноз**

**Медленное снижение ПКТ или его отсутствие, не достигающее значения < 1 µg/L показывает плохой прогноз**

**При ССВО нет роста, или есть только на короткий период, значения ПКТ > 1 µg/L**

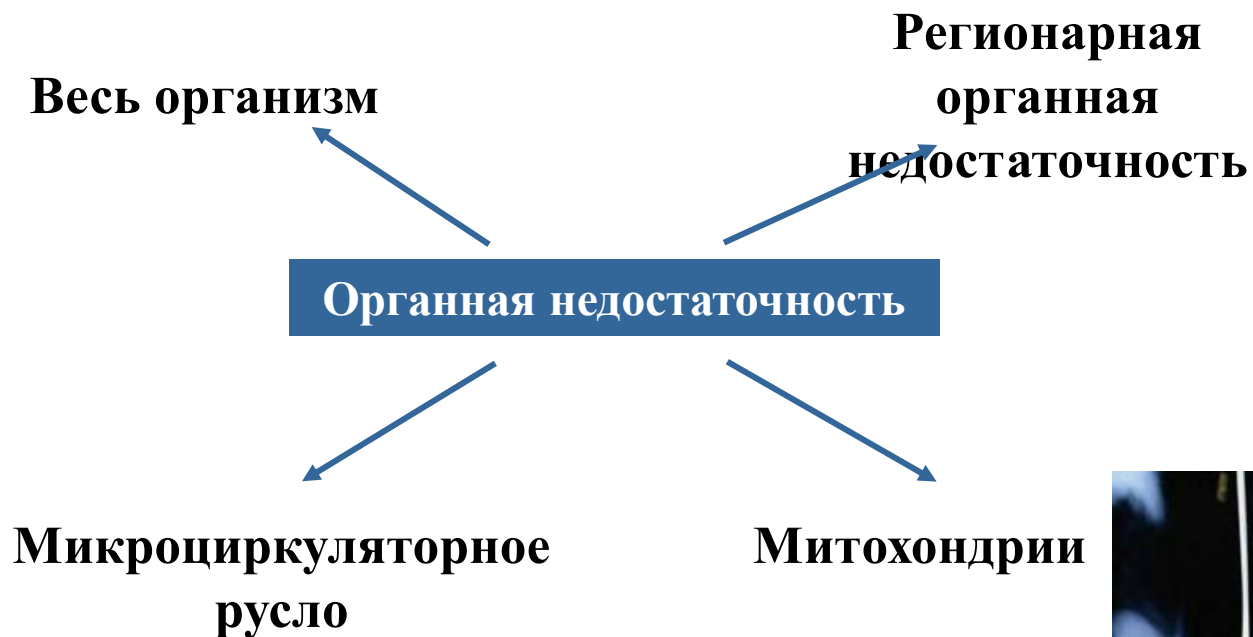
Harbarth S et al., Am J Respir Crit Care Med 2001;164 (3): 396-402



# Что означает Сепсис, Тяжелый сепсис, Септический шок?



## Патогенез органной недостаточности при тяжелом сепсисе



## Тяжелый сепсис и септический шок

### Гемодинамические сдвиги:

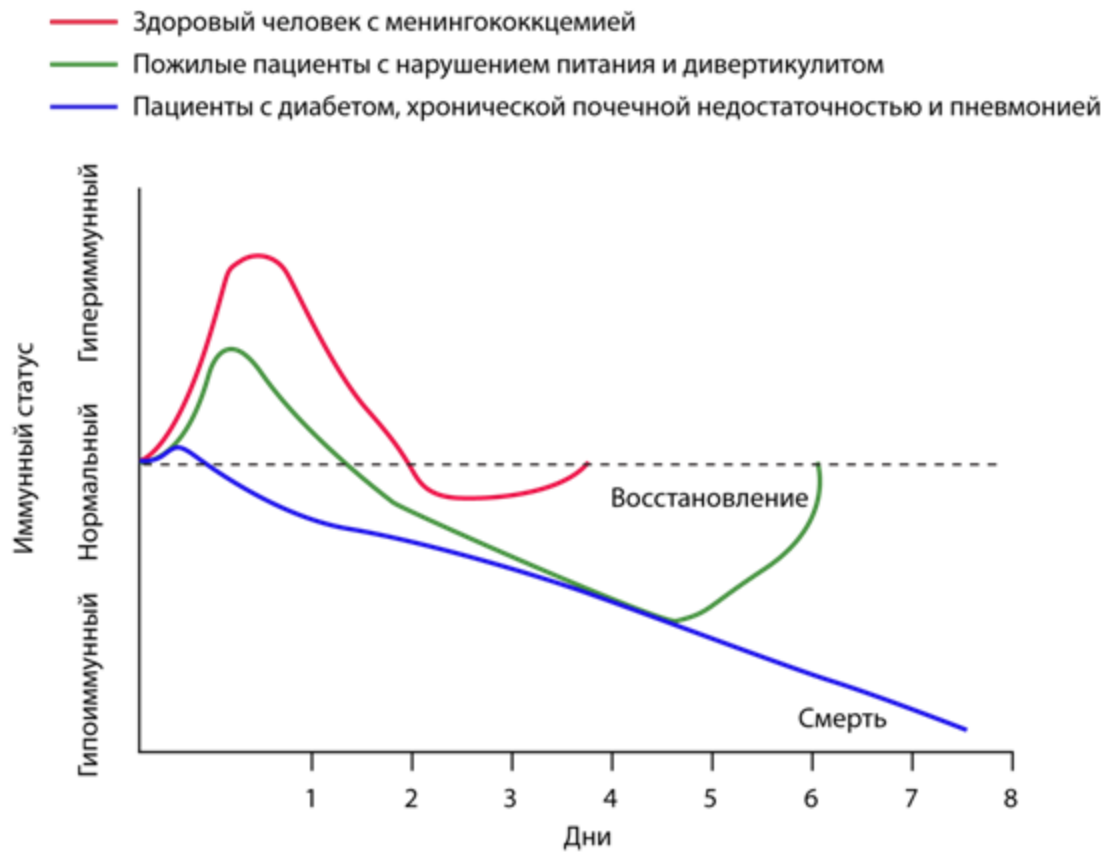
- **Повышение сосудистого тонуса**
- **Гиповолемия:**  
**абсолютная (потери),**  
**относительная**  
**(перераспределение)**
- **Угнетение функции миокарда**

*Системные  
проявления*





## Сепсис всегда одинаковый?



# **Роль вазоактивных препаратов и инфузионных сред в восстановлении перфузии микроциркуляторного русла и тканевой оксигенации у пациентов, находящихся в критическом состоянии**



## Причины гиповолемии при сепсисе

- **Повышение проницаемости микрососудов**
- **Венозный пул (вазодилатация в области внутренних органов)**
- **Потеря жидкости во внесосудистое русло «третье пространство»?**
- **Дегидратация вследствие инфекционного заболевания**
- **Потеря жидкости вследствие: лихорадки, потоотделения и т. д.**
- **Гипервентиляция**
- **Кровопотеря**
- **Потеря жидкости около 6–10 л/24 часа**

*«Хотя гиповолемия виртуально присутствует у всех пациентов с сепсисом и септическим шоком, качественный статус инфузии один из наиболее сложных шагов в лечении»*



Rivers E. et al. *Curr Opin Crit Care* 16: 297–308, 2010

## Последствия гиповолемии при сепсисе

- Гипотония
- Тахикардия
- Шок
- Снижение сердечного выброса
- Анурия
- Кожная сыпь
- Снижение  $ScvO_2$
- Зависимость  $VO_2$  от поддержки

Органная недостаточность



Гипоксия ткани/увеличение лактата



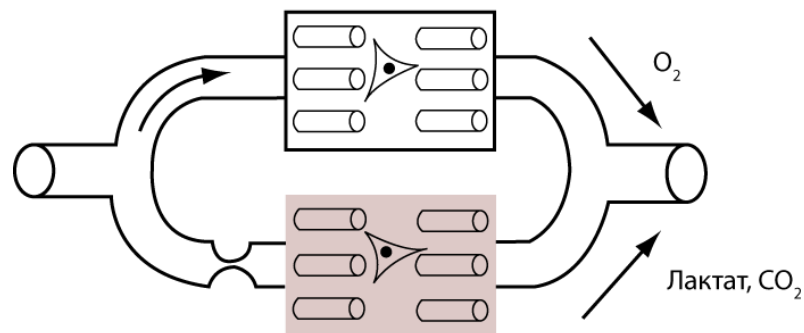
## Причины сниженного сосудистого тонуса



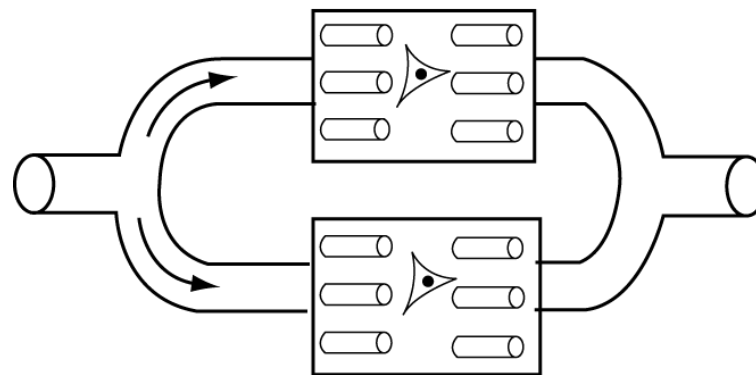
- Снижение активности адренергических рецепторов
- Оксид азота (гуанилат циклаза)
- Резистентность к кортизолу или нечувствительность к нему рецепторов вследствие повышенного выброса его в кровь
- Дефицит вазопрессина и/или резистентность к нему

## Если открыть сосуды микроциркуляторного русла, то сможет ли вазодилатация оказаться полезной при сепсисе?

Модель шунтов, возникающих при сепсисе

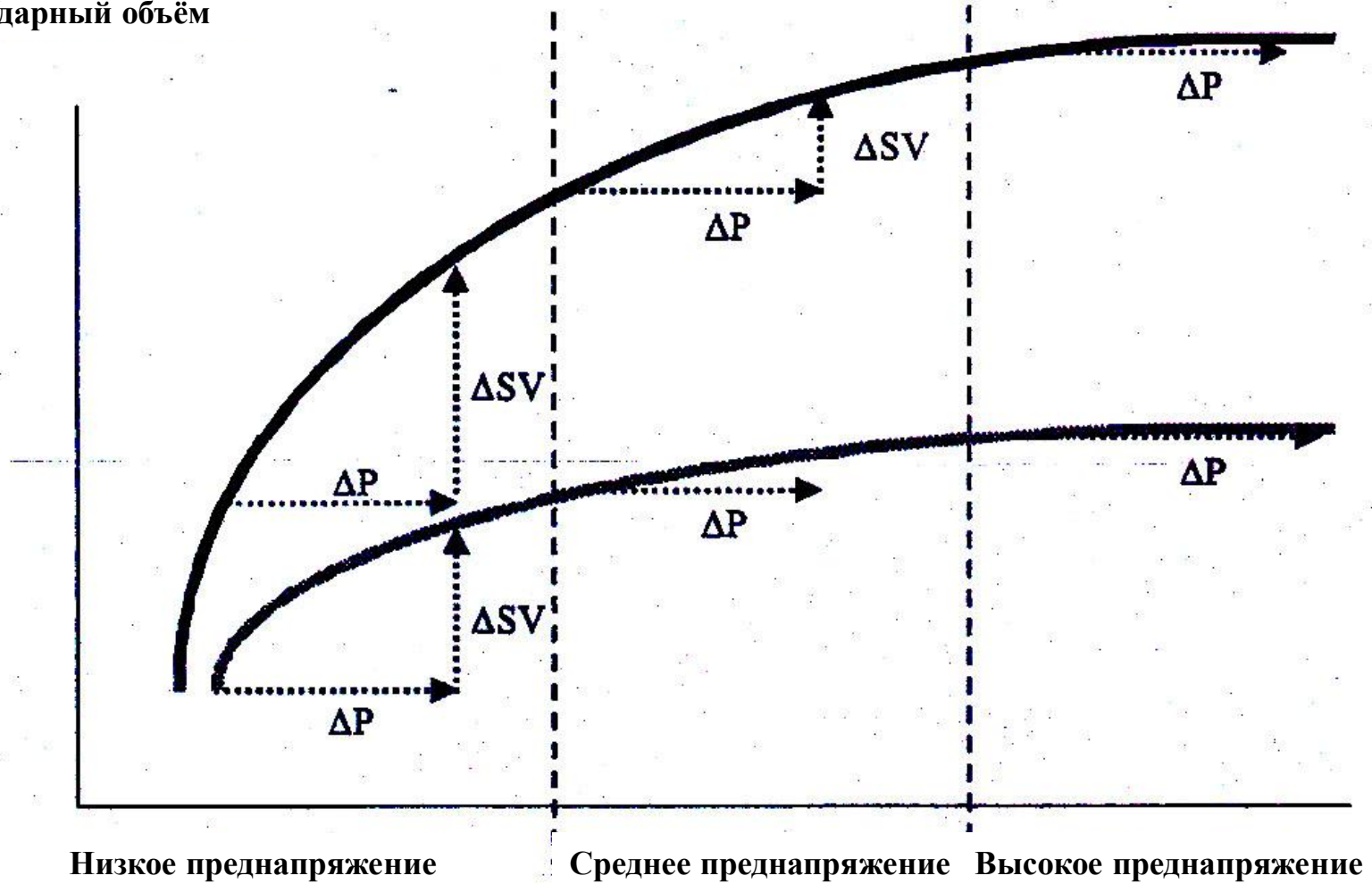


Действие вазодилатации



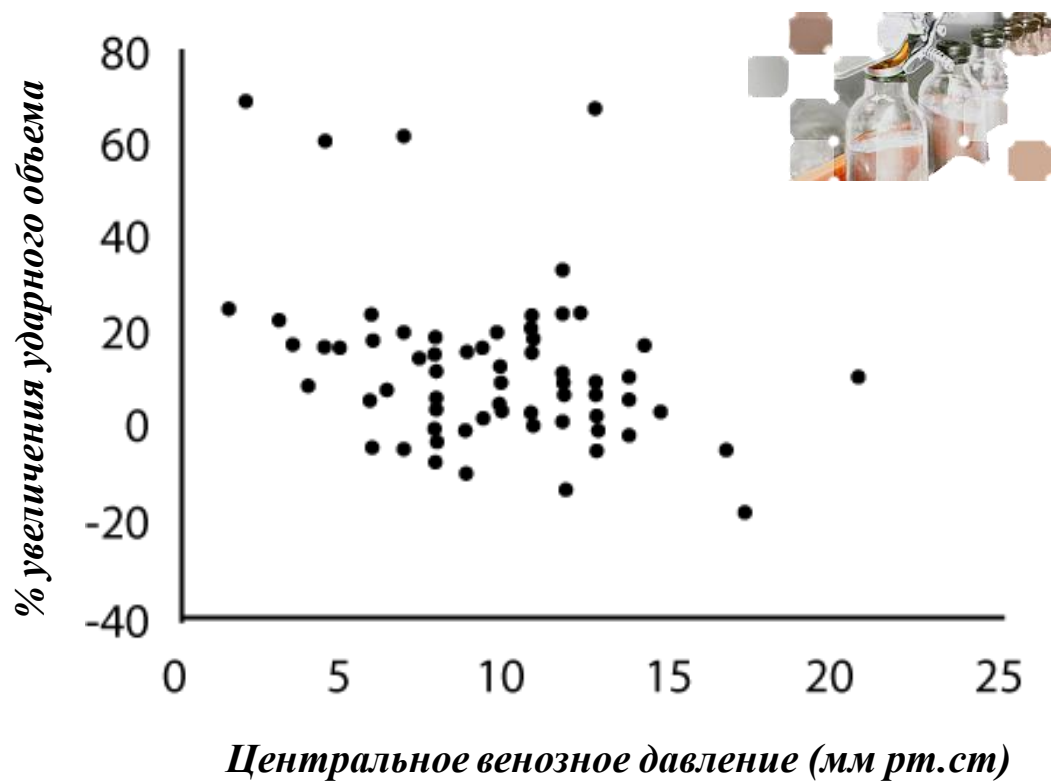


# Ударный объём



Схематическое представление соотношения между преднапряжением здоровых (чёрная линия) и больных (серая линия) желудочков и ударным объёмом. Когда преднапряжение низкое, увеличение преднапряжения ( $\Delta P$ ) ведёт к увеличению ударного объёма ( $\Delta SV$ ) при любой функции желудочков, в то время как при высоком преднапряжении значительное увеличение ударного объёма маловероятно. Напротив, при среднем преднапряжении увеличение ударного объёма больше зависит от функции желудочков (т.е. от наклона кривой), чем от предварительного напряжения; таким образом, оценка преднапряжения, если оно высокое или низкое, может помочь в прогнозировании ответа на инфузионную терапию.

## Противоречие?





## **Оптимальное артериальное давление при септическом шоке**

- **Гипотония является ключевым признаком септического шока, но настолько ли важна ее коррекция?**
- **Если да, то, каково должно быть оптимальное артериальное давление?**

## Оптимальное артериальное давление при септическом шоке

- Коррекция тяжелой гипотонии улучшает тканевую перфузию и сопровождается улучшением исхода
- Оптимальное артериальное давление еще предстоит определить, но среднее артериальное давление в **65 мм рт. ст.** выглядит адекватным для многих ситуаций. Могут быть и индивидуальные различия



## **Среднее артериальное давление и центральное венозное давление**

- Их нельзя назвать ни чувствительными, ни специфичными переменными для оценки эффективности инфузионной терапии
- Если полагаться только на эти показатели при проведении инфузионной терапии, то ее проведение можно назвать эмпирическим, или слепым

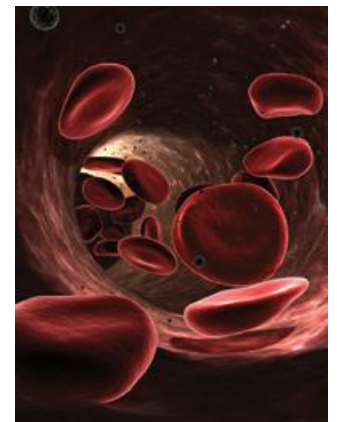
## **Тяжелый сепсис и септический шок**

### **Регионарные гемодинамические сдвиги**

**В основном не зависят от артериального давления,  
за исключением почечного кровотока**

### **Изменения кровотока в микроциркуляторном русле**

**В основном не зависят от артериального давления  
и от сердечного выброса**



*Цель исследования:*

**Сравнение насыщения кислородом венозной крови ( $SvcO_2$ ) и центральным венозным давлением (ЦВД) в качестве показателей при определении необходимого объема инфузий**

*Выводы:*

- Насыщение венозной крови служит лучшим показателем реакции пациента на нагрузку жидкостью, чем центральное венозное давление
- Этот факт может помочь оценить необходимый объем инфузии в случаях, когда нельзя измерить сердечный выброс больного

*Rojas G.R., Santidrian B.S., Olmos M. et al. Superiority of central venous oxygen saturation over central venous pressure to detect volume responder patients. Eur. J. Anaesthesiol. 2012; 29(50): 46.*

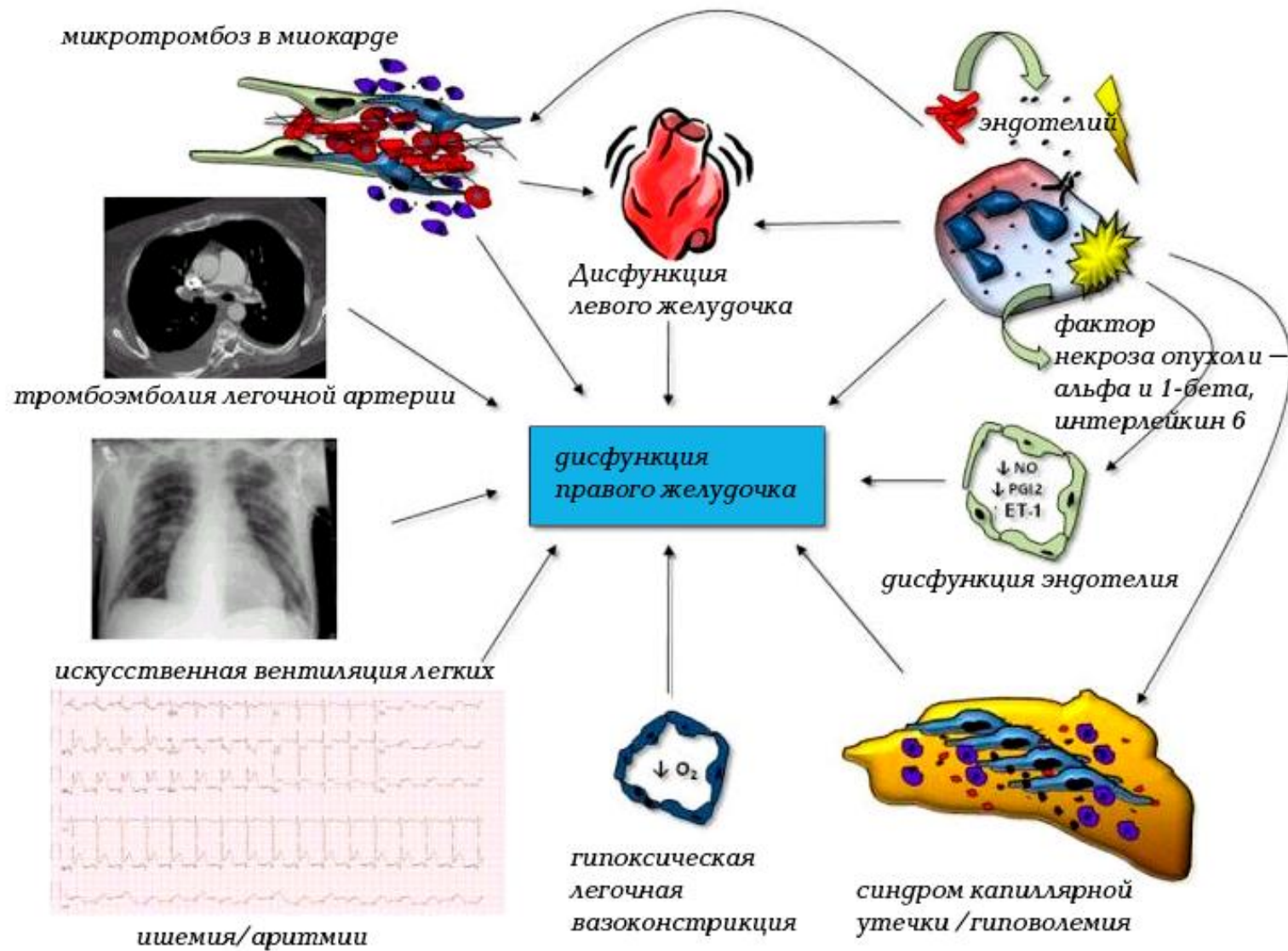




## Патофизиология правожелудочковой недостаточности



*Crit Care Med 2008 36 (Suppl) s57–s65*



## Лечение гипотонии и неадекватной микроциркуляции

- Типичный клинический сценарий
  - ✓ Пациентка с затянувшейся гипотонией или шоком
  - ✓ Уже начата адекватная и агрессивная инфузионная терапия
  - ✓ Лечение выглядит недостаточным
  
- Какой вазопрессор или другой препарат подействует?
  
- Каковы доказательства?

## Шок, этапы лечения

- Во-первых – инфузионная терапия (коррекция гиповолемии)
- Вазопрессоры
- Инотропная поддержка





**«...при сомнениях - объем!»**



## Восстановление объема

**Восстановление объема/нагрузка жидкостью, с целью увеличения преднагрузки, является общепринятым терапевтическим принципом при сепсисе и септическом шоке**  
*Sepsis guidelines 2008/2010*

**Но**

**Восстановление объема является только одним шагом к стабилизации гемодинамики!**

**Каковы точки приложения восстановления объема?**

**Когда начинать и в какой промежуток времени мы должны действовать?**

**Какой раствор является лучшим?**



*Sepsis guidelines 2008/2010*

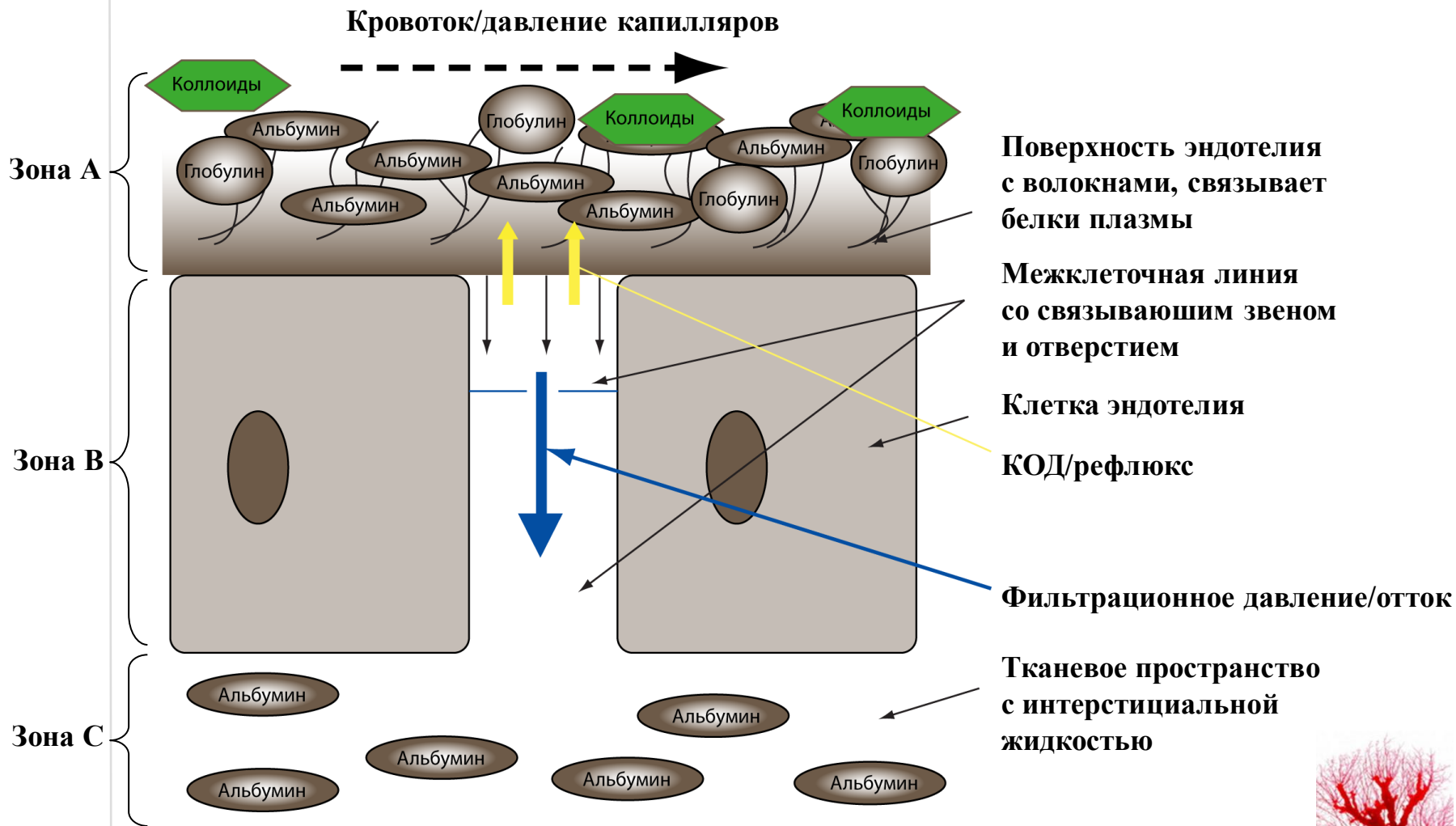
## Противоречие?





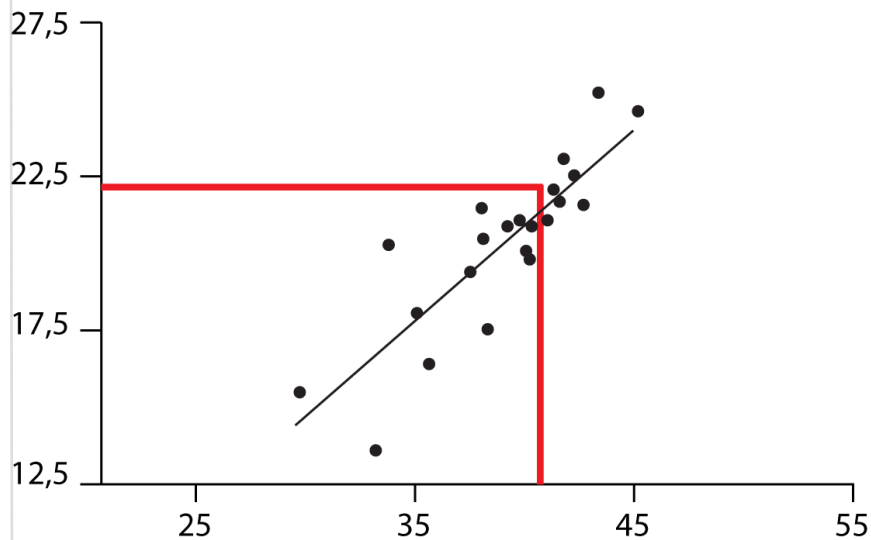


# Модель капилляра



## Гиперхлоремический ацидоз

- Значительная ионная разница = 140  
 $(\text{Na}^+) + 4 (\text{K}^+) - 104 (\text{Cl}^-) = 40$



- Кристаллоиды с высоким содержанием Cl<sup>-</sup>, например 154 ммоль/л – увеличение Cl<sup>-</sup>, что ведет к гиперхлоремическому ацидозу, что ведет к повышению уровня ИЛ6, ИЛ10, ФНОальфа, нуклеарного фактора каппа-В

- ✓ Снижается сократительная способность миокарда
- ✓ Вазодилатация
- ✓ Уменьшение катехоламинов
- ✓ Коагулопатия
- ✓ Снижение скорости клубочковой фильтрации

**Усиление провоспалительной реакции**

**Мониторинг Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub>**

**Баланс кристаллоидных растворов с физиологическим раствором хлорида натрия**



# ЙОНОСТЕРИЛ



## Состав:

Na+	137,0 ммоль/л,
K+	4,0 ммоль/л,
Ca <sup>2+</sup>	1,65 ммоль/л,
Mg <sup>2+</sup>	1,25 ммоль/л,
Cl-	110,0 ммоль/л,
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	36,8 ммоль/л,
pH	5,0-7,0

Теоретическая осмолярность - 291 мосм/л.

# Гелоплазма баланс



- ✓ Гелоплазма баланс (Geloplasma balance)
- ✓ Раствор желатины
- ✓ Плазмозамещающее средство
- ✓ 3% раствор частично гидролизованного и сукцинированного желатина в сбалансированном растворе электролитов.

## Характеристики:

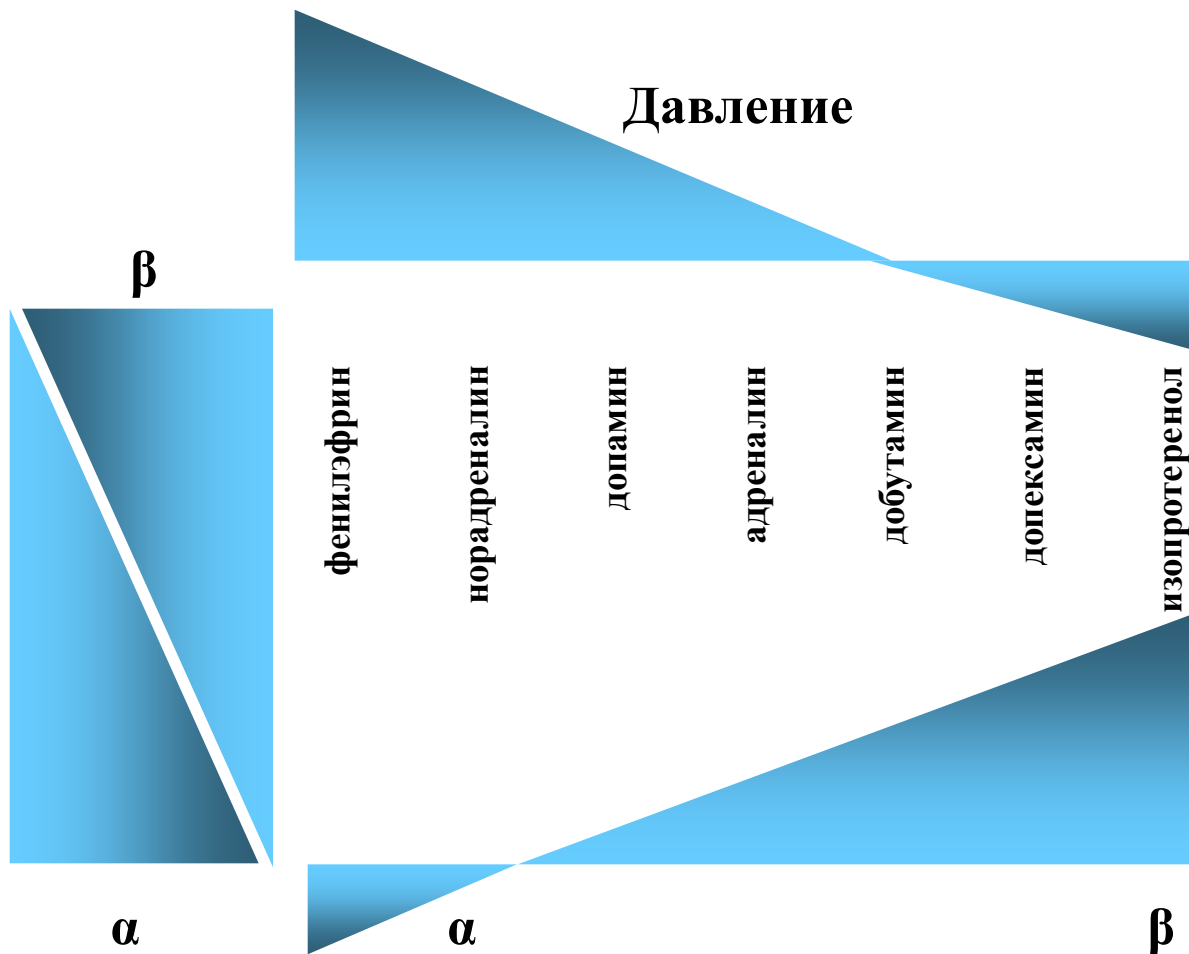
- ◆ Молекулярный вес **45 кДальтон**
- ◆ КОД **34 мм/Ба**
- ◆ Волемический эффект **100%**
- ◆ Плато эффект **3-4 часа**

# Клинический обзор

*American Journal of Critical care and respiratory medicine, Vol 183, 2011*

*Вазоактивные препараты при циркуляторном шоке*

Изопротеренол  
 Допексамин  
 Добутамин  
 Адреналин  
 Норадреналин  
 Фенилэфрин



## Текущее применение

- **Крупное европейское мультицентровое когортное исследование в 198 палатах интенсивной терапии (исследование SOAP)**

- ✓ *Норэпинефрин в 80% (32% SU)*
- ✓ *Допамин 35% (9%)*
- ✓ *Эпинефрин 23% (5%)*

*Sakr Y, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis outcome in acutely ill patients (SOAP) study. Crit Care Medicine 2006; 34:599–597.*

- **Канадские врачи палаты интенсивной терапии – 63% респондентов**

- ✓ *83% применяют вазопрессоры*
- ✓ *Норэпинефрин является вазопрессором выбора (95%)*

*Lamontagne et al., Vasopressor administration and sepsis: A survey of Canadian intensivists. J Crit Care 2011*



## Сравнение норадреналина и допамина при лечении сепсиса\*



**Мета-анализ выполнен**  
*Djillali Annane* для **Surviving Sepsis Campaign**

*\*Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013; 41:598*



## Характеристики мета-анализа



**6** Рандомизированных,  
опубликованных  
исследований\*

**2043** Пациента  
с сепсисом

- De Backer D. N Engl J Med 2010; 362:779–789;
- Marik PE. JAMA 1994; 272:1354–1357;
- Mathur RDAC. Indian J Crit Care Med 2007; 11:186–191;
- Martin C. Chest 1993; 103:1826–1831;
- Patel GP. Shock 2010; 33:375–380;
- Ruokonen E. Crit Care Med 1993; 21:1296–1303

## Выживаемость больных с сепсисом в течение 28 дней\*

**Норадреналин на 9% снижает смертность у больных с сепсисом, при сравнении с допамином**

Относительный риск выжить в течение 28 дней при сепсисе. Сравнение норадреналина с допамином (ДИ 95%)



\*Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013; 41:598

## Риск развития аритмий у больных с сепсисом\*

**Норадреналин снижает риск развития аритмий на 65–53% при сравнении с допамином**

Относительный риск развития аритмий у больных с сепсисом. Сравнение норадреналина с допамином (ДИ 95%)



\*Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013; 41:598

## Норэпинефрин плюс добутамин против чистого эпинефрина при лечении септического шока: рандомизированное исследование

*Djillali Annane, Phillipe Vignan, Alain Renault, Pierre-Edouard Ballaert, Claire Charpentier, Claude Martin, Gilles Troche, Jean-Damien Ricard, Gerard Nitenberg, Laurent Papazian, Elie Azoulay, Eric Bellissant for the CATS Study Group*

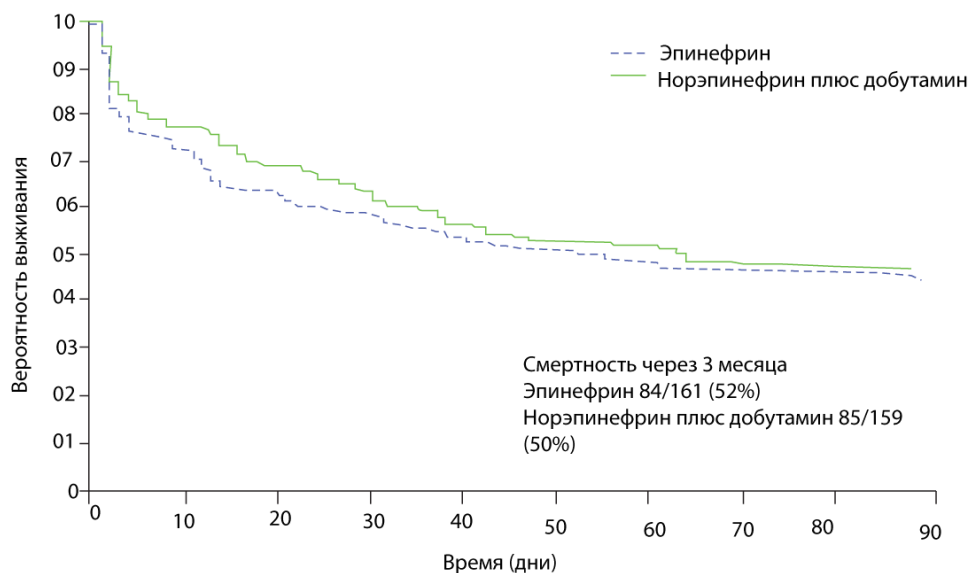


**N = 330** пациентов  
с септическим шоком  
Норэпинефрин + добутамин  
*против*  
Эпинефрин + плацебо

Отсутствие разницы  
**в смертности**  
и заболеваемости

Выше лактат, ниже рН  
в течение 4 дней

Нет разницы в показателях  
аритмии, ишемии



Пациентов в группе риска

Эпинефрин	161	117	102	96	88	84	81	79	79	74
Норэпинефрин плюс добутамин	169	131	117	108	98	92	91	85	84	84

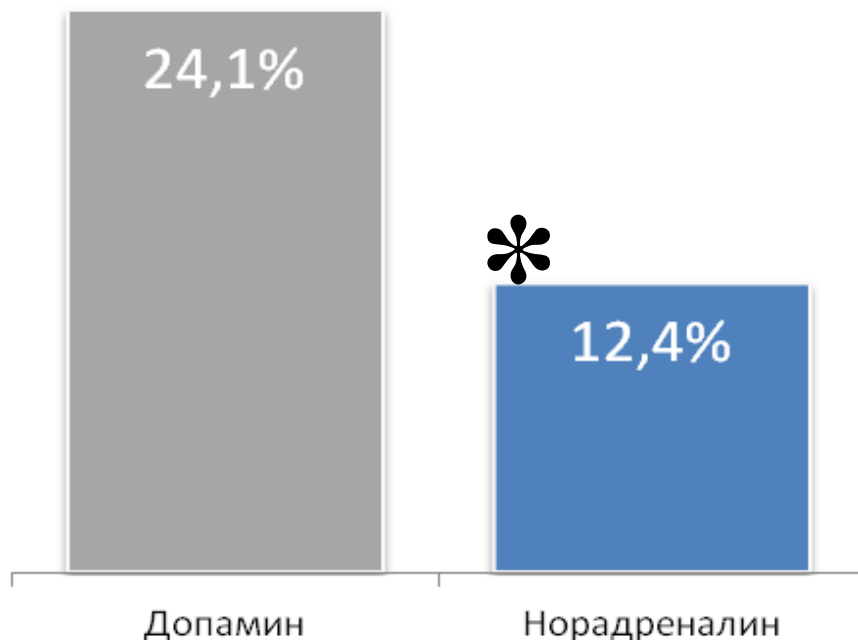
*Lancet 2007;370: 676–684*



# Норадреналин vs Допамин

**Норадреналин в 2 раза снижает риск развития аритмий**

Частота развития аритмий



Фибрилляция предсердий

Фибрилляция желудочков

Желудочковая тахикардия



## Сравнение эффективности дофамина и норадреналина при лечении шока

Дэниэл де Бэкер, доктор медицинских наук, кандидат наук; Патрик Бистон, доктор медицинских наук; Жак Девриендт, доктор медицинских наук; Кристиан Мэдл, доктор медицинских наук; Дидье Кокрад, доктор медицинских наук; Цезарь Алдекоа, доктор медицинских наук; Александр Брассьё, доктор медицинских наук; Пьер Дефранс, доктор медицинских наук; Филипп Готтинье, доктор медицинских наук и Жан-Луи Винсент, доктор медицинских наук, кандидат наук для исследования SOAP.\*

### РЕЗЮМЕ

#### ПРЕДПОСЫЛКИ

Как дофамин, так и норадреналин рекомендуются как вазопрессорные препараты первой линии для лечения шока. Споры о том, какое из веществ более эффективно, не прекращаются.

#### МЕТОДЫ

В данном комплексном исследовании методом случайной выборки пациентам в состоянии шока в качестве сосудосуживающей терапии назначался дофамин или норадреналин для приведения в норму и поддержания на нормальном уровне кровяного давления. В тех случаях, когда невозможно было поддерживать кровяное давление с помощью дозы дофамина, равной 20 мкг на килограмм массы тела в минуту, или **дозы норадреналина, равной 0,19 мкг на килограмм массы тела в минуту**, добавлялся норадреналин, эпинефрин или вазопрессин. Первичным результатом служил уровень смертности через 28 дней после случайного выбора; вторичным показателем служило количество дней без поддержки функций органов и побочных эффектов.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании были задействованы 1679 пациентов, 858 из которых был назначен дофамин, а 821 – норадреналин. Исходные показатели групп были практически одинаковыми. Уровень смертности через 28 дней в обеих группах практически не различался (52,5% в группе дофамина и 48,5% в группе норадреналина; относительный риск в группе дофамина составил 1,17 при доверительном интервале, равном 95%, от 0,97 до 1,42;  $P = 0,10$ ). Однако, в группе дофамина зарегистрировано больше случаев аритмии, чем в группе норадреналина (207 случаев (24,1%) и 102 случая (12,4%),  $P < 0,001$ ). Анализ подгрупп показал, что в группе дофамина, по сравнению с норадреналином, был зарегистрирован более высокий уровень смертности через 28 дней у 280 пациентов в состоянии кардиогенного шока, в отличие от 1044 пациентов в состоянии септического шока и 263 пациентов в состоянии гиповолемического шока (кардиогенный шок  $P = 0,03$ ; септический шок  $P = 0,19$ ; гиповолемический шок  $P = 0,84$  по методу Каплан-Майера).

#### ВЫВОДЫ

Несмотря на то, что уровень смертности в группе пациентов, получавших дофамин, и группе пациентов, получавших норадреналин в качестве вазопрессорного препарата первой линии, существенно не различался, применение дофамина характеризовалось более частым проявлением побочных эффектов. (Государственный номер клинического исследования NCT00314704).

Отделение интенсивной терапии, университетская клиника «Эразм» (D.D.B., A.B., J.-L.V.); отделение интенсивной терапии, университетская клиника имени Бругмана, Свободный университет Брюсселя (J.D., P.G.); а также отделения интенсивной терапии центральных клиник Эттербекекка и Икселля (D.C.) в Брюсселе; отделение интенсивной терапии, центральная клиника при Университете Шарлеруа, Шарлеруа, Бельгия (P.V., P.D.); III Медицинский факультет, отделение интенсивной терапии 13Н1, Медицинский университет Вены, Вена (С.М.); а также отделение анестезии и интенсивной терапии, клиника при университете «Рио-Хортега», Вальядолид, Испания (С.А.). Запросы на перепечатку адресов направляются Д-ру Де Бэкеру в отделение интенсивной терапии университетской клиники «Эразм», В-1070, Бельгия, Брюссель, ул. Де Ленник, 808 или по электронному адресу: [ddebacke@ulb.ac.be](mailto:ddebacke@ulb.ac.be) \*Перечень членов исследовательской группы SOAP II (развитие сепсиса у больных с острыми заболеваниями) приводится в Приложении.

N Engl J Med 2010; 362:779-89

Все права защищены (c) 2010 Медицинское общество Массачусетса





Издаётся с 1812 г.

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

4 марта 2010 г.

Изд. 362 №9

## Сравнение эффективности дофамина и норадреналина при лечении шока

Дэниэл де Бэкер, доктор медицинских наук, кандидат наук; Патрик Бистон, доктор медицинских наук; Жак Девриендт, доктор медицинских наук; Кристиан Мэдл, доктор медицинских наук; Дидье Кокрад, доктор медицинских наук; Цезарь Алдекоа, доктор медицинских наук; Александр Брассё, доктор медицинских наук; Пьер Дефранс, доктор медицинских наук; Филипп Готтенье, доктор медицинских наук и Жан-Луи Винсент, доктор медицинских наук, кандидат наук для исследования SOAP.\*

### РЕЗЮМЕ

#### ПРЕДПОСЫЛКИ

Как дофамин, так и норадреналин рекомендуются как вазопрессорные препараты вещества первой линии для лечения шока. Споры о том, какое из веществ более эффективно, не прекращаются.

#### МЕТОДЫ

В данном комплексном исследовании методом случайной выборки пациентам в состоянии шока в качестве сосудосуживающей терапии назначался дофамин или норадреналин для приведения в норму и поддержания на нормальном уровне кровяного давления. В тех случаях, когда невозможно было поддерживать кровяное давление с помощью дозы дофамина, равной 20 мкг на килограмм массы тела в минуту, или **дозы норадреналина, равной 0,19 мкг на килограмм массы тела в минуту**, добавлялся норадреналин, эпинефрин или вазопрессин. Первичным результатом служил уровень смертности через 28 дней после случайного выбора; вторичным показателем служило количество дней без поддержки функций органов и побочных эффектов.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании различия в показателях смертности при доверии к группе дофамина пациентов в состоянии шока по методу Каплан-Майера).

# 0,19 мкг/кг/мин

#### ВЫВОДЫ

Несмотря на то, что уровень смертности в группе пациентов, получавших дофамин, и группе пациентов, получавших норадреналин в качестве вазопрессорного препарата первой линии, существенно не различался, применение дофамина характеризовалось более частым проявлением побочных эффектов. (Государственный номер клинического исследования NCT00314704).

Отделение интенсивной терапии, университетская клиника «Эразм» (D.D.V., A.V, J.-L.V.); отделение интенсивной терапии, университетская клиника имени Бругмана, Свободный университет Брюсселя (J.D., P.G.); а также отделения интенсивной терапии центральных клиник Эттербеекка и Икселля (D.C.) в Брюсселе; отделение интенсивной терапии, центральная клиника при Университете Шарлеруа, Шарлеруа, Бельгия (P.V., P.D.); III Медицинский факультет, отделение интенсивной терапии I3H1, Медицинский университет Вены, Вена

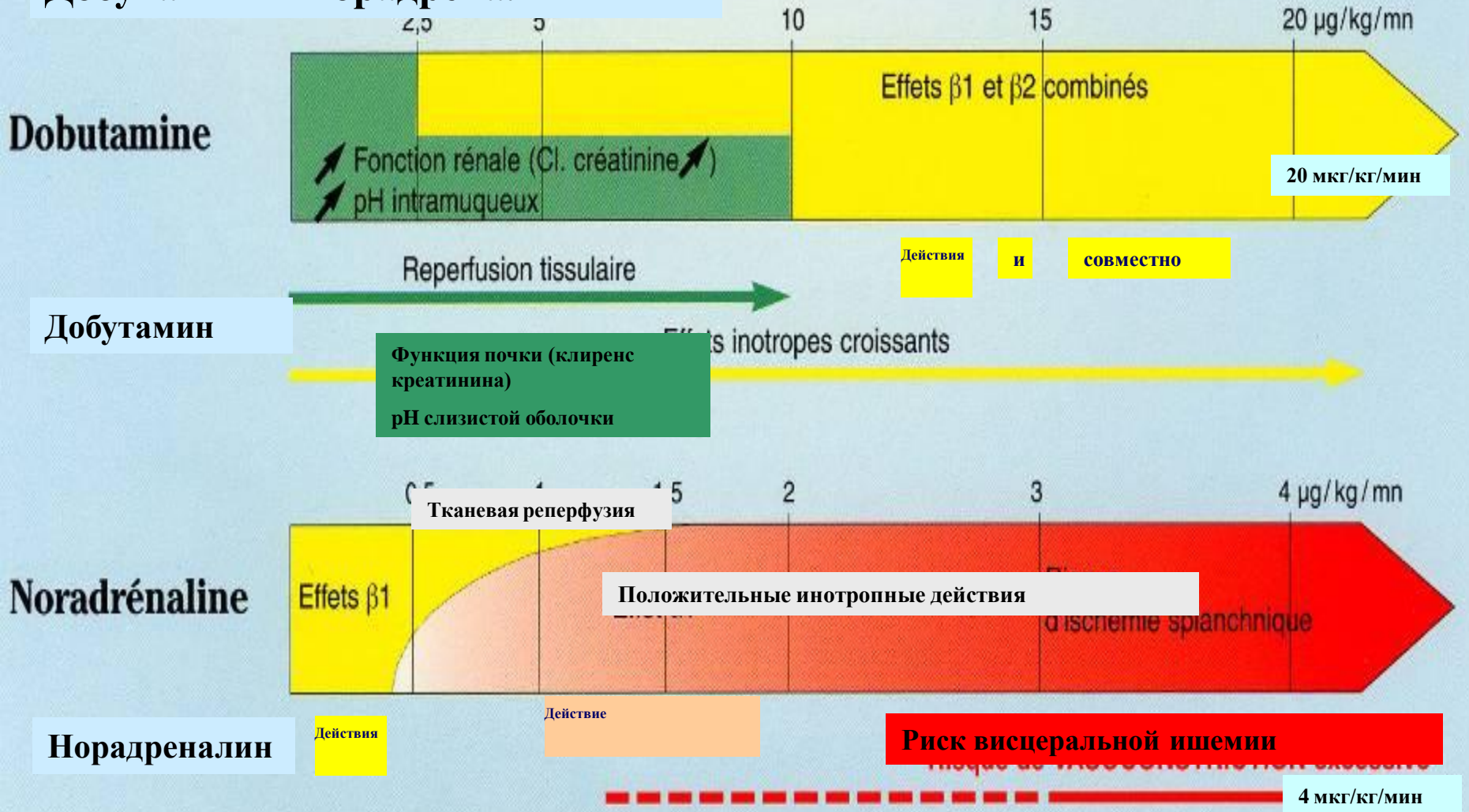
анестезии и реаниматологии при шоке при исследовании. Запросы на получение дополнительной информации направляются в редакцию журнала. Шарлеруа, Бельгия (P.V., P.D.); III Медицинский факультет, отделение интенсивной терапии I3H1, Медицинский университет Вены, Вена

группы SOAP II (развитие сепсиса у больных с острыми заболеваниями) приводится в Приложении.

N Engl J Med 2010; 362:779-89  
Все права защищены (c) 2010  
Медицинское общество Массачусетса

# Dobutamine + Noradrénaline

## Добутамин + Норадреналин





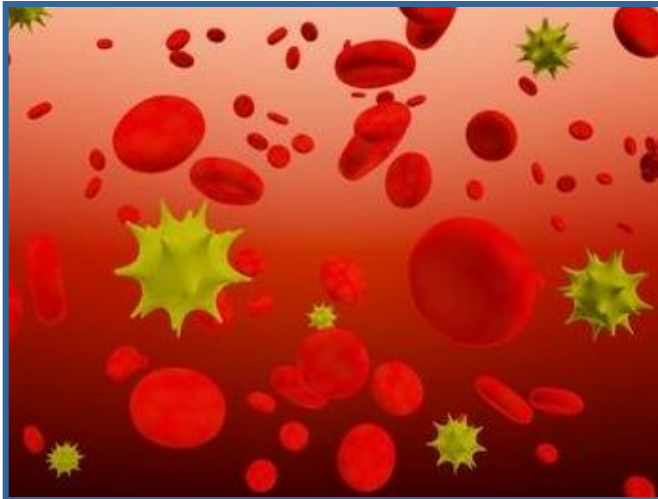


*Мультидисциплинарный подход*

## Лечение сепсиса

### Что мы знаем:

- Раннее назначение антибиотиков широкого спектра действия
- Контроль источника инфекции, если это необходимо
- Инфузионная терапия
- Терапия вазопрессорами при стойкой гипотонии



### Чего мы не знаем:

- Сколько жидкости вводить?
- Какие должны быть системы мониторинга?
- Коллоиды или кристаллоиды?
- Альбумин?
- Когда интубировать пациента?
- Допамин или норадреналин?
- Есть ли место для адреналина?
- Стероиды?
- Вазопрессин?
- Когда начинать кормить?
- Контроль сахара крови?

## **Выводы:**

- **Инфузионная терапия может сопровождаться осложнениями, если ее объем недостаточен или избыточен**
- **«Ограничение» или «оптимизация» не являются противоречием, целью инфузионной терапии является достижение адекватного баланса жидкости.**
- **Эмпирическая коррекция инфузионной терапии по среднему артериальному давлению или центральному венозному давлению является недостаточной.**
- **Коррекция инфузии по данным сердечного выброса или зависимых от него показателей дает хорошие результаты у пациентов из группы высокого риска.**

## «Столько информации, и так мало времени»



*Поздние годы  
Питера Сафара*





**Спасибо за внимание!**