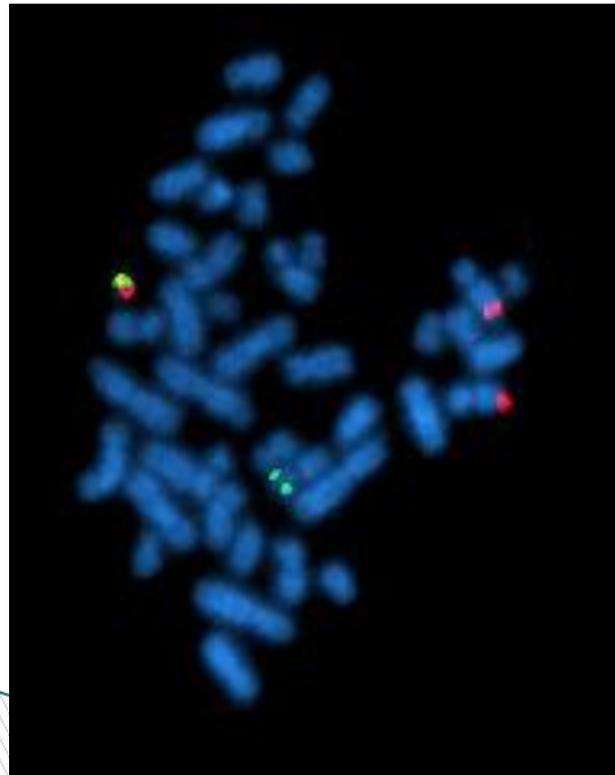


ХРОНИЧЕСКИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

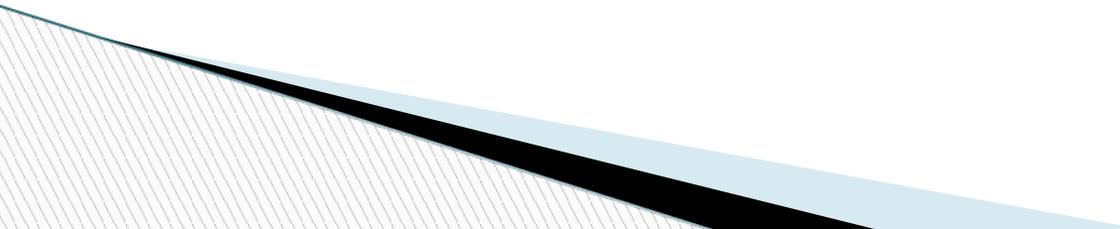
- заболевание опухолевой природы, носящее клоновый характер
- возникающее из ранних предшественниц миелопоэза,
- приводящие к избыточному 1- , 2-х или 3-х ростковому увеличению кроветворных клеток
- морфологическим субстратом которого являются преимущественно созревающие и зрелые гранулоциты, преимущественно нейтрофильного ряда



Классификация хронических миелопролиферативных заболеваний (ВОЗ, 2008)

- ХМЛ, BCR-ABL1 (Ph+)-позитивный
- истинная полицитемия (ИП)
- эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ)
- хронический идиопатический миелофиброз (ПМФ)
- хронический нейтрофильный лейкоз
- хронический эозинофильный лейкоз неспецифицированный
- болезнь тучных клеток
- миелопролиферативные опухоли неклассифицируемые

Признаки ХМПЗ :

1. Преобладание клонального гемопоэза над нормальным;
 2. Повышенная продукция форменных элементов одного или более ростка гемопоэза при отсутствии физиологических стимулов;
 3. Вовлечение в опухолевый процесс полипотентной гемопоэтической клетки;
 4. Способность к развитию экстрамедуллярного гемопоэза;
 5. Способность к клональной эволюции и трансформации в острый лейкоз.
- 

ХМЛ

□ Соматическая мутация - на уровне полипотентной клетки, родоначальницы красного и белого ростка, с сохранением способности к дифференциации опухолевых клеток до зрелых элементов.

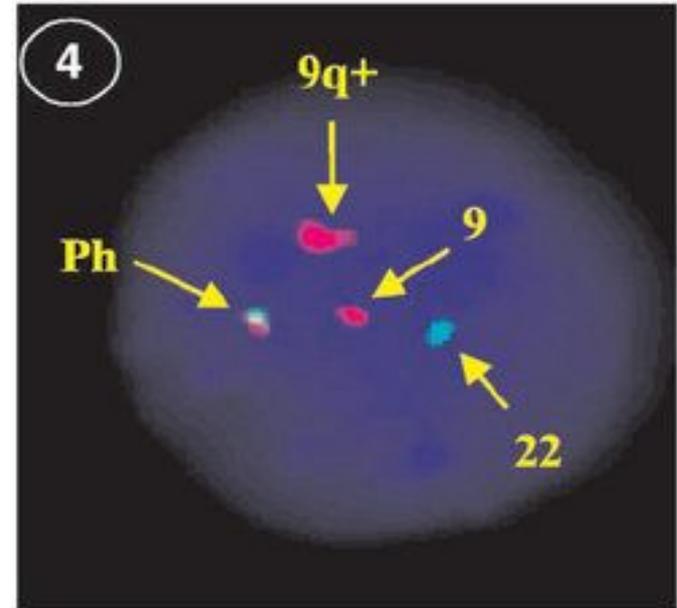
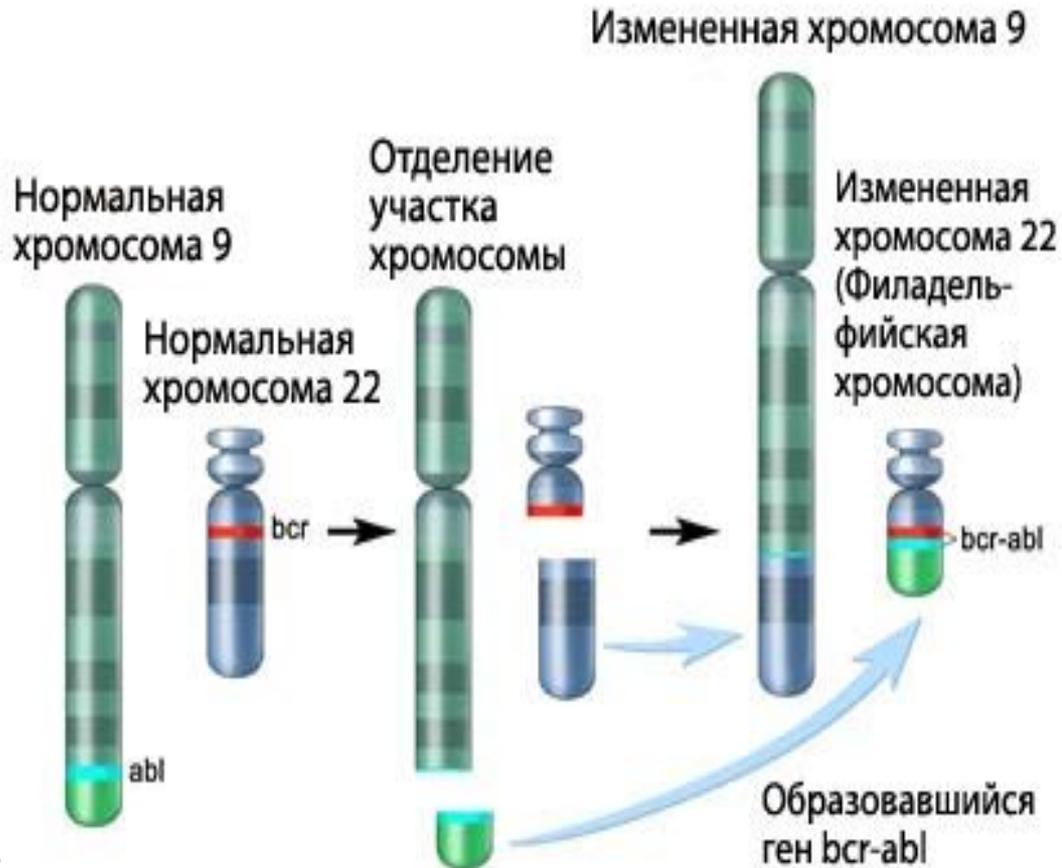
- Филадельфийская
- хромосома открыта
- и описана в 1960 г.
- Питером Ноуеллом
- (P. Nowell) и
- Дэвидом Хангерфордом
- (D.A. Hungerford).



Филадельфийская хромосома

- объединение гена тирозинкиназы ABL 9 хромосомы с геном BCR 22 хромосомы приводит к образованию химерного гена ABL-BCR, который отвечает за выработку специфического **белка BCR-ABL1**:
- ✓ взаимодействует с частью клеточного рецептора к ИЛ-3;
- ✓ активирует белковый каскад;
- ✓ препятствует апоптозу клеток;
- ✓ подавляет репарацию ДНК.

Филадельфийская хромосома t(9;22) (укороченная 22 хромосома)

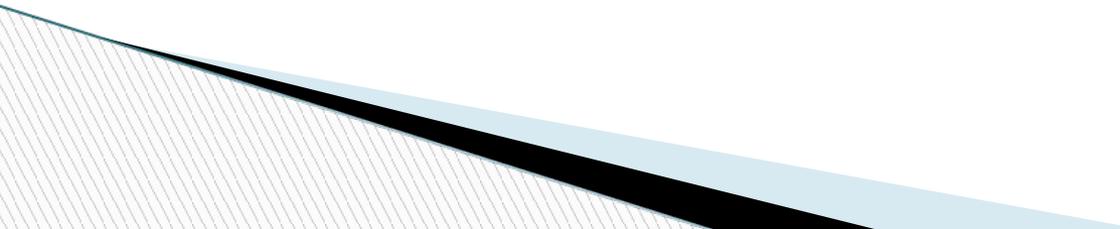


Филадельфийская хромосома,
флюоресцентная гибридизация

Наиболее часто встречающиеся хромосомные и молекулярные изменения при хронических миелопролиферативных заболеваниях

ХМПЗ	Данные ЦГ и FISH	Молекулярно-генетические маркеры
ХМЛ	t(9;22)(q34;q11)	BCR/ABL
Хронический нейтрофильный лейкоз	+8,+9, del(20q), t(4;11)(q21;23)	MLL-FLJ1-849
Хронический эозинофильный лейкоз	del(4)(q12q12) +8, I(17q), 8p11	PDGFRA/FIP1L1
Истинная полицитемия	+8,+9, del(20q), del(13q), del(1p)	PRV-1
Хронический идиопатический миелофиброз	del(13q), del3p24, +8,+9,del(20q), частичная трисомия 1q.	-
Эссенциальная тромбоцитемия	редко- del(13q), +8,+9	-

Статистика

- В среднем заболеваемость ХМЛ составляет 1-2 человека на 100 000 населения
 - В структуре заболеваемости гемобластозами - 5 место (около 15 %)
 - Медиана возраста больных – 45-55 лет (от 20 до 60 лет)
- 

Клинико-лабораторные стадии

- I – стадия предлейкоза – доклиническая (3-6 лет);
- II – развернутая стадия – гематологическая (1-1,5 лет):
 1. фаза акселерации (0,5-1 год);
 2. фаза разгара (при лечении 5-6 лет);
- III - терминальная стадия (3-6 мес).

- В 50% случаев - бластный криз развивается без промежуточной фазы акселерации.

Клинические синдромы

- неспецифические синдромы;
- гиперпластический синдром;
- выраженный инфекционно-токсический синдром;
- синдром иммуносупрессии;
- анемический синдром;
- тромбогеморрагический синдром;
- поражение V, VII пар ЧМН;
- мочекислая нефропатия.

Селезенка

- ▣ Трансформация лимфоидного кроветворения в миелоидное – миелоидная метаплазия (спленограмма – все клетки миелоидного гемопоэза и нормобласты; в поздние сроки – соответствует клеточному составу пунктата грудины);
- ▣ Рубцовые изменения в капсуле на фоне кровоизлияний и инфарктов (специфические изменения стенок сосудов и тромбозы) – фиброз;
- ▣ Повышенные гемолитические функции селезенки - дополнительный фактор нарастающей анемии – скрытый гемолиз .



селезенка при ХМЛ
(масса 1800 г)

Клинические особенности течения

1. Интеркуррентные инфекции (ОРВИ, ангина, пневмония).
2. Увеличение печени - уменьшение протромбина, гипоальбуминемия, увеличение α_2 -глобулинов,
3. Увеличение лимфоузлов - незначительное.
4. В стадию обострения - острый паренхиматозный гепатит – желтуха (прямой билирубин), диспепсия.
5. Изменения со стороны сердца в результате нарастающей анемии, интоксикации.
6. Нарушение кровообращения головного мозга, кишечника (лейкоцитарный стаз - кровотечения)
7. Упорная невралгия, радикулит, полиневрит и т.д.

Клинико-лабораторная характеристика фазы акселерации

1. ОАК :

- ▣ нейтрофильный лейкоцитоз до 15-20 Г/л,
- ▣ эозинофилия, базофилез или базофильно-эозинофильная ассоциация,
- ▣ миелоциты и метамиелоциты – единичные, с тенденцией к нарастанию (до 10-15%),
- ▣ в 20-30% случаев - тромбоцитоз - до 600-1500 Г/л ...



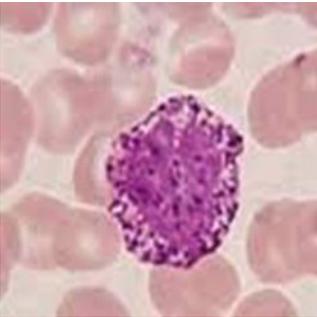
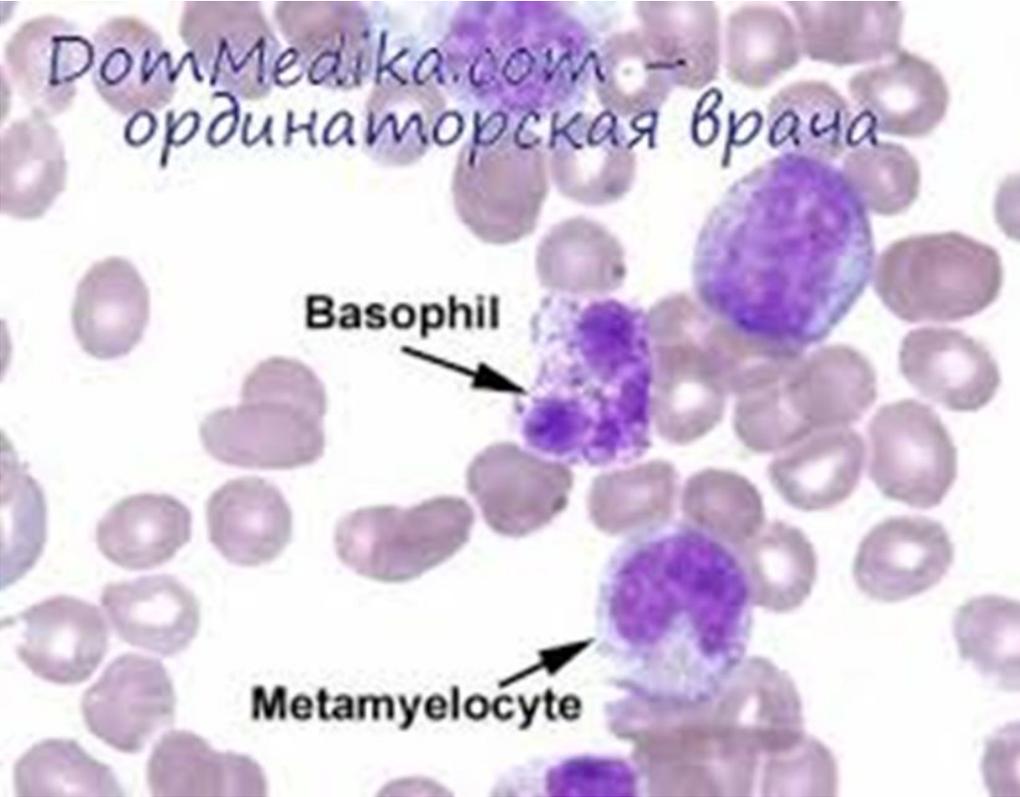
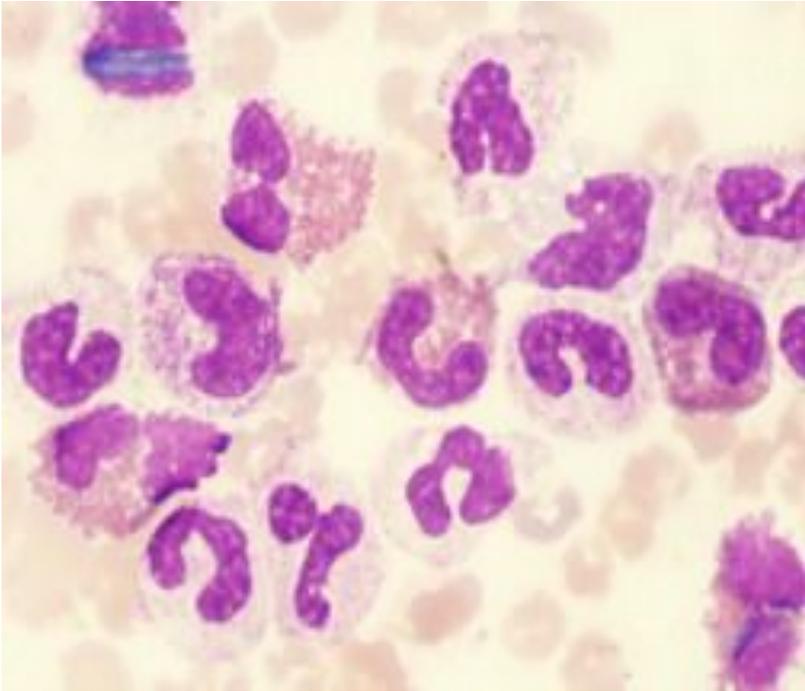
Морфологические признаки лейкозных клеток:

I - анизоцитоз гранулоцитов, особенно миелоцитов и метамиелоцитов;

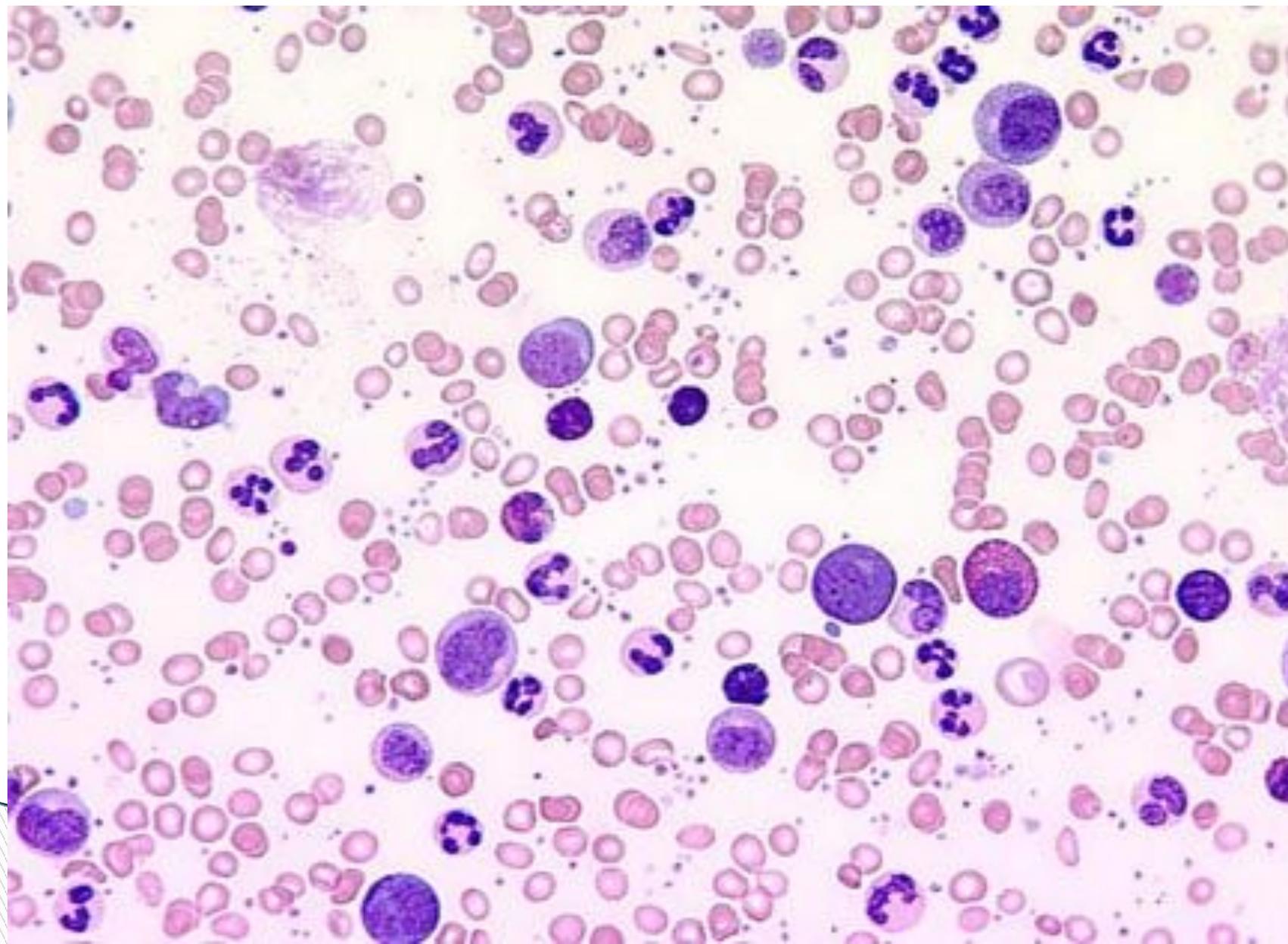
II - наличие атипичных клеток в результате несинхронного созревания ядра и цитоплазмы:

- ▣- нарушение гранулогенеза – появление грубой грануляции – тельца Ауэра, слабой грануляции или отсутствием специфической зернистости;
- ▣- базофилия цитоплазмы;
- ▣- вакуолизация ядра и цитоплазмы;
- ▣- полиморфизм ядер (анизоцитоз, анизохромия), увеличение площади ядра;
- ▣- дегенеративные изменения ядер по типу лейкоцитов Пельгера.

Периферическая кровь при ХМЛ в стадию акселерации



Периферическая кровь при ХМЛ в стадию акселерации



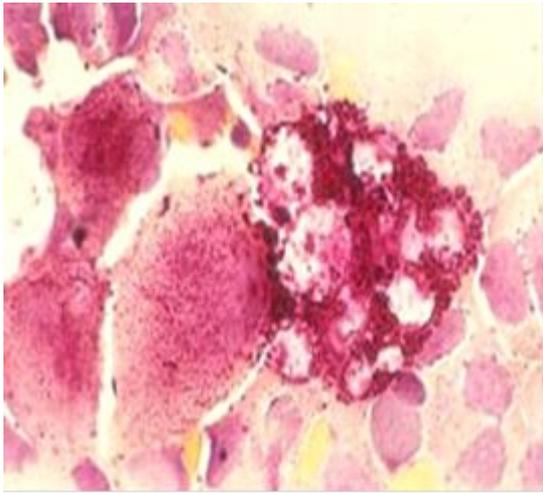
Клинико-лабораторная характеристика фазы акселерации

2. Биохимия:

- ▣повышение: vit B12,
- ▣лактатдегидогеназы,
- ▣транскобаламина,
- ▣сывороточного Fe,
- ▣мочевой кислоты,
- ▣гистамина,
- ▣эритропоэтинов.

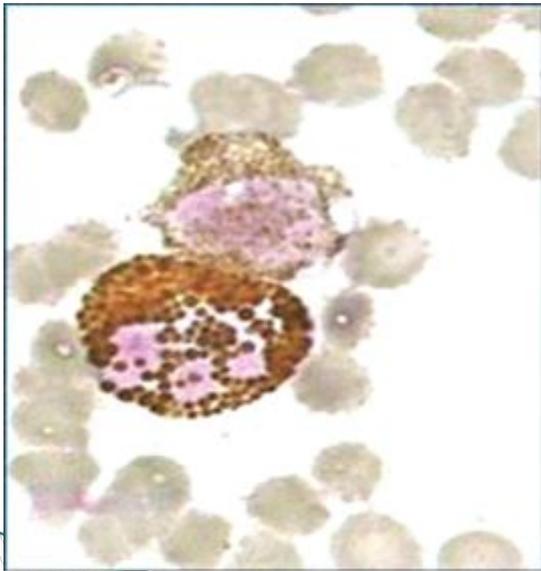
▣**3. Трепанобиопсия:** гиперплазия миелоидной ткани.

▣**4. Цитохимия:** снижение щелочной фосфатазы, миелопероксидазы, изменение содержания гликогена и липидов.



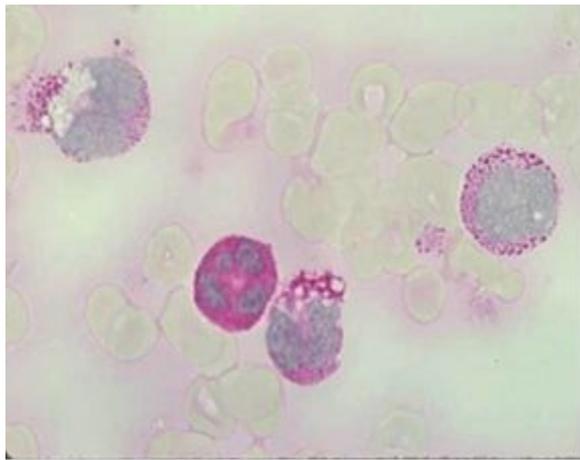
Определение **щелочной фосфатазы**.
При лейкомоидных реакциях и миелофиброзе активность фермента повышена, а при типичном Ph-положительном хроническом миелолейкозе – снижена.

Цитохимическое определение щелочной фосфатазы.



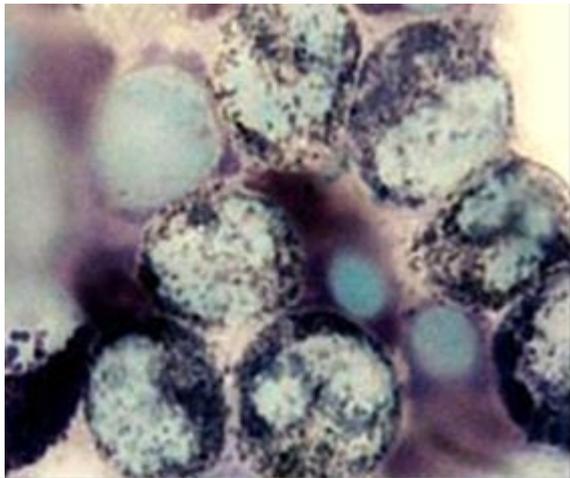
Определение активности **миелопероксидазы** дает возможность дифференцировать миелобласты и монобласты от лимфобластов при недифференцируемых вариантах лейкоза.

Цитохимическое определение миелопероксидазы.



Концентрация **PAS-положительного материала** в клетках гранулоцитопоеза нарастает по мере созревания клеток.

Цитохимическое определение гликогена с помощью реактива Шиффа (шифф-йодная кислота).

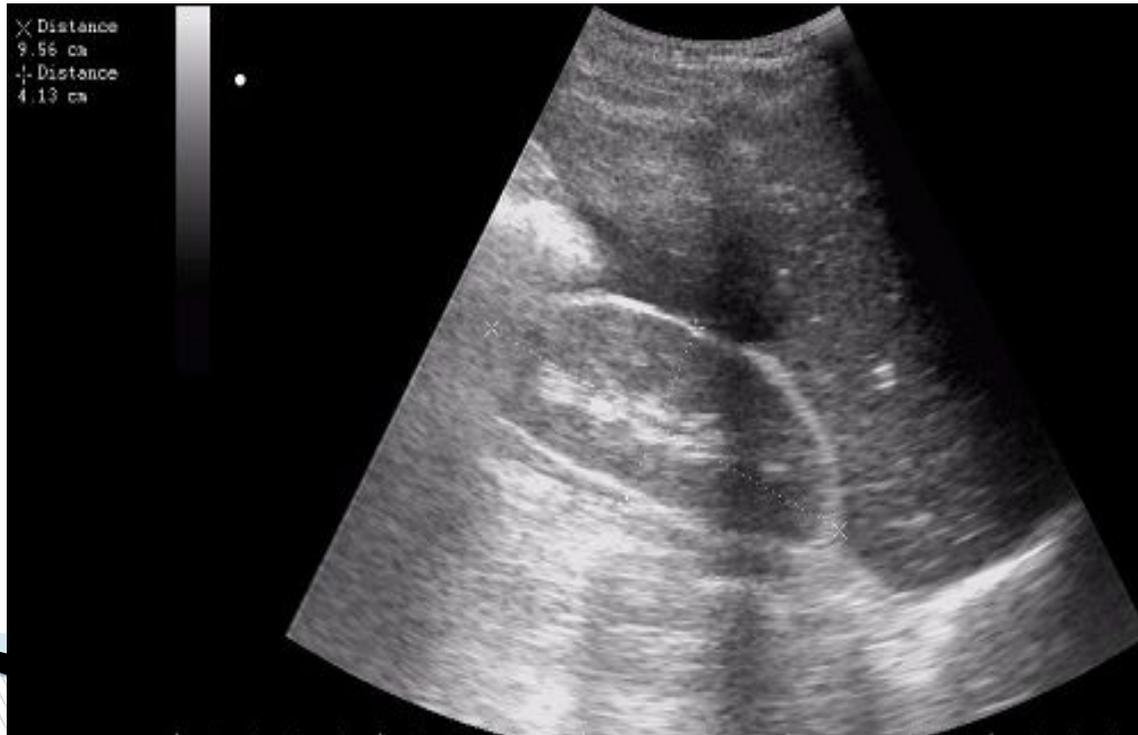


Повышение содержания **липидов** в нейтрофилах наблюдается при острых лейкозах и обострении хронических лейкозов. При хронических лейкозах в период ремиссии содержание липидов в гранулоцитах резко снижено.

Цитохимическое определение липидов с помощью судана черного

Диагностика фазы акселерации

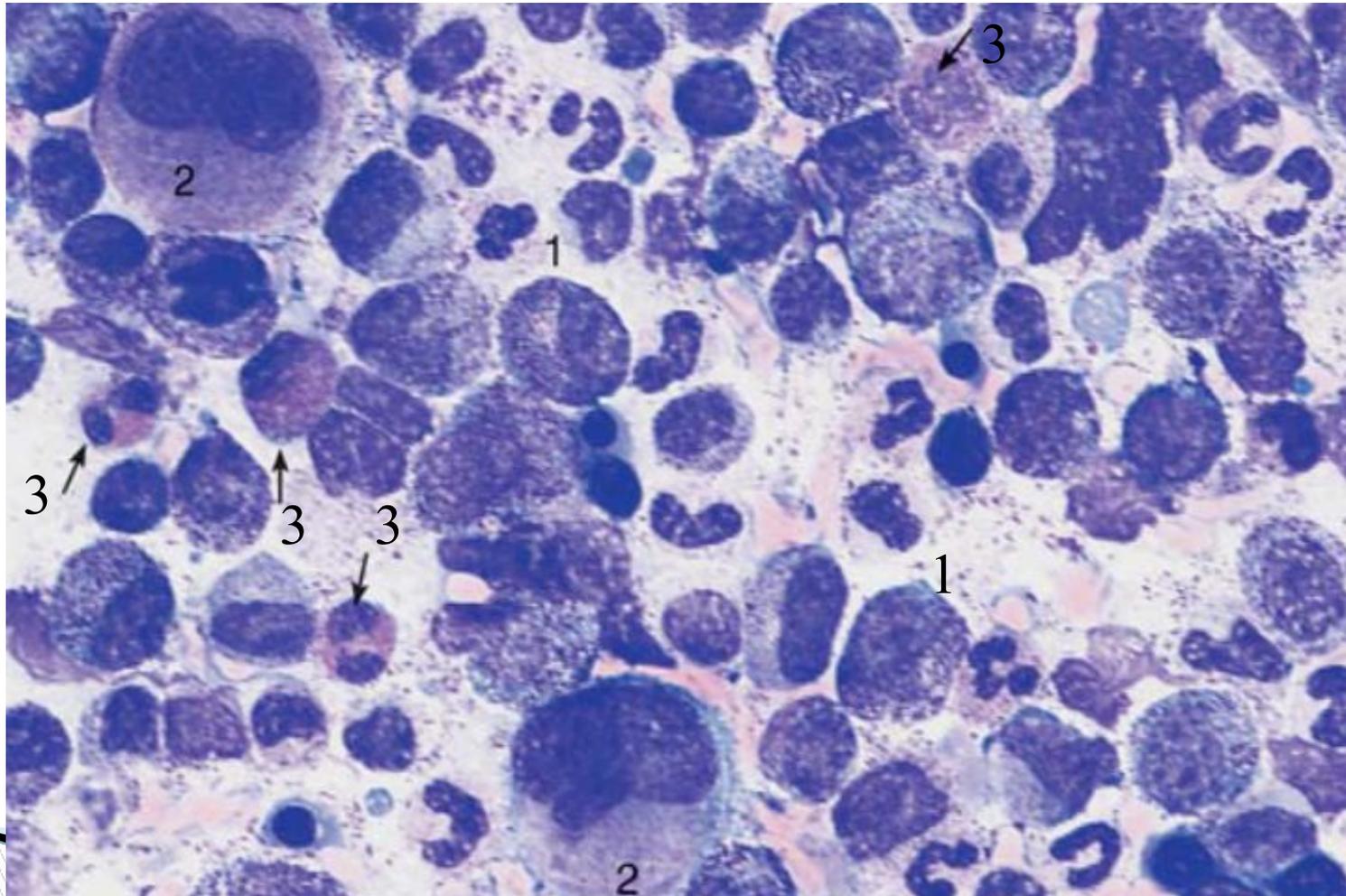
- **5. Кариотипирование:** наличие Ph-хромосомы.
- **6. Гемостаз:** удлинение времени кровотечения и ПВ (времени Квика)
- **7. Миелограмма** – малоинформативна.
- **8. УЗИ органов брюшной полости.**



Миелограмма в стадию акселерации

- Гиперклеточность за счет незрелых гранулоцитов (вместо 50-250 Г/л — 260-520 Г/л миелокариоцитов) и мегакариоцитов, в меньшей мере миелобластов,
- Индекс созревания гранулоцитов - >1
- скопления тромбоцитов,
- бластов м.б. $>2\%$,
- сужение эритроидного ростка -
- лейко-эритробластическое соотношение - 9:1 (вместо 4:1),
- редко эритроцитоз.

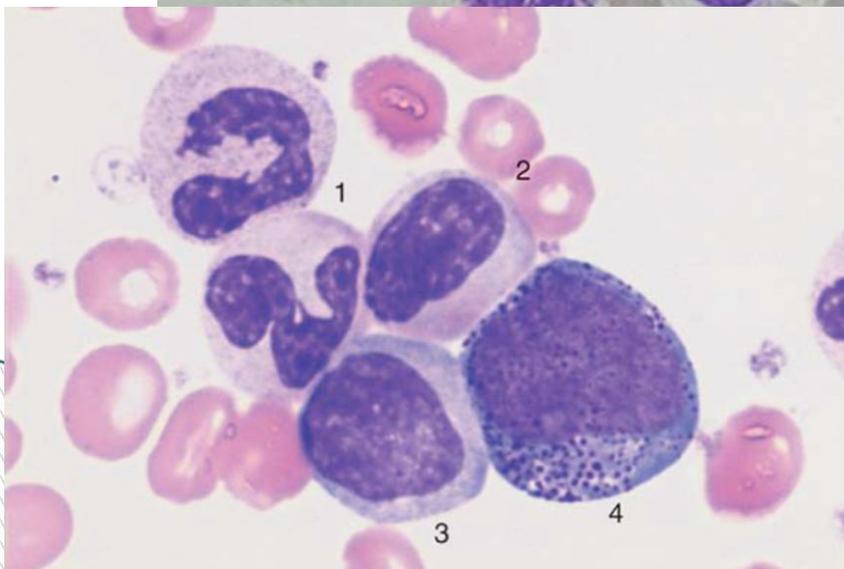
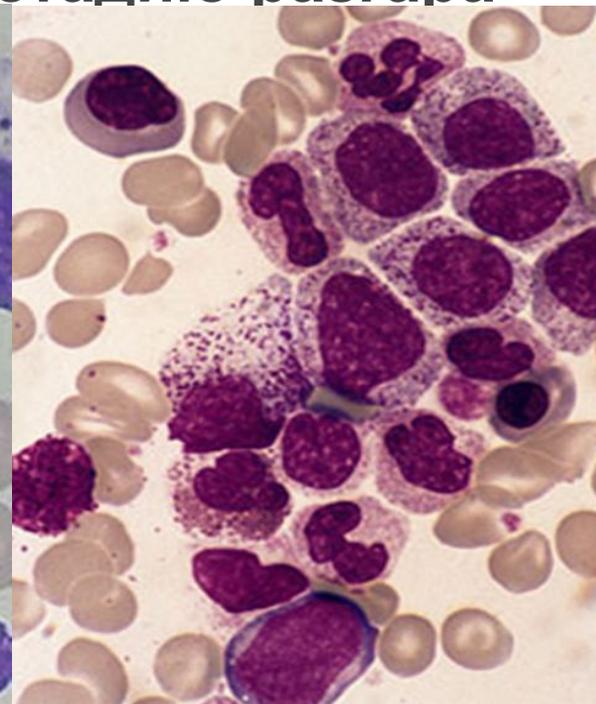
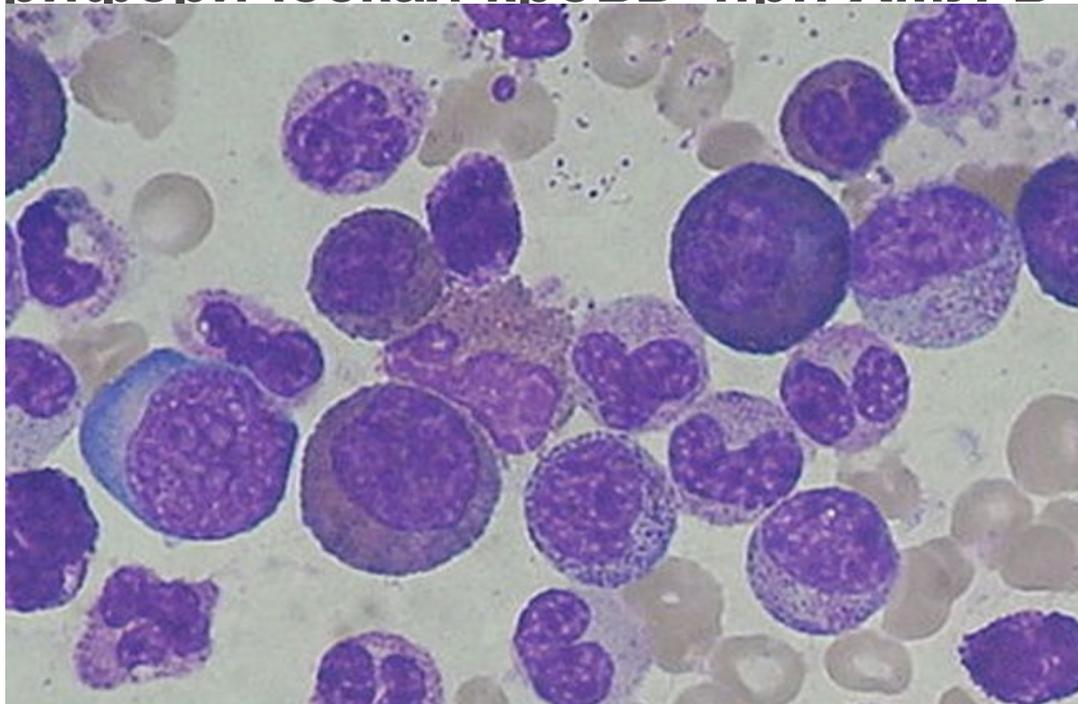
**1. промиелоцит; 2. мегакариоцит
3. эозинофильные элементы**



Клинико-лабораторная характеристика фазы разгара

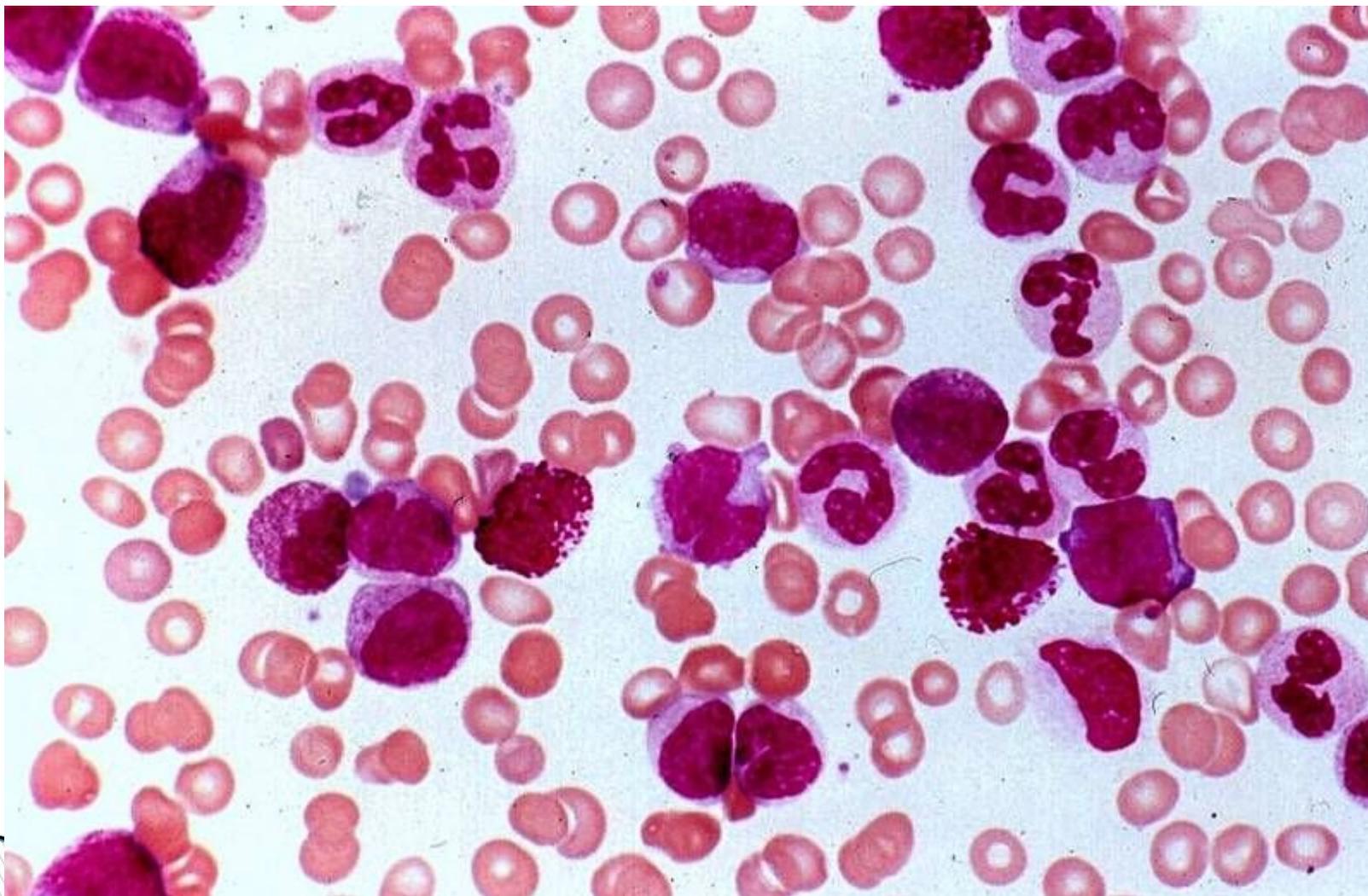
- ❖ Лейкоцитоз - до 250-600 Г/л,
- ❖ сдвиг лейкоцитарной формулы до бластов (более 5%) и промиелоцитов,
- ❖ базофильно-эозинофильный комплекс,
- ❖ базофилез до 10% и > (30-40%) – диффд-ка с болезнью тучных клеток (выраженный геморрагический диатез) и риск бластного криза,
- ❖ нормохромная анемия, могут обнаруживаться нормобласты, единичные нормобласты
- гипертромбоцитоз (тромбоцитопения)

Периферическая кровь при ХМЛ в стадию разгара



1. нейтрофильный гранулоцит;
2. п/я нейтрофил;
3. миелоцит;
4. промиелоцит

Периферическая кровь при ХМЛ в стадию разгара



Лейкоформула в стадию разгара

◆ 1 пик – миелоцитарный

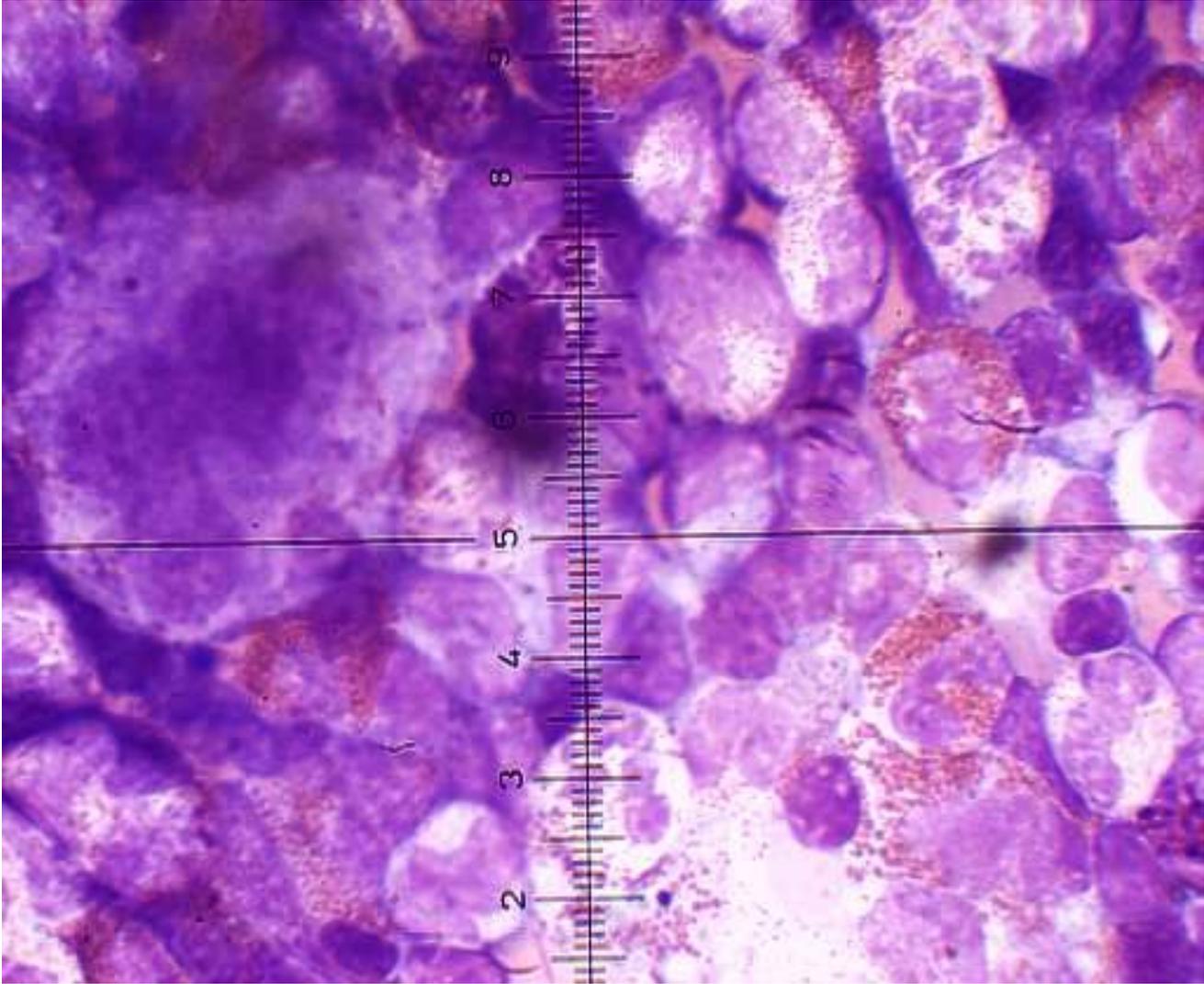
- нейтрофильный сдвиг влево со снижением % сегментоядерных нейтрофилов,
- миелоциты - до 25% и >, количество бластов и промиелоцитов не превышает 10%.

□ 2 пик – сегментоядерный

- Лейкоцитоз за счет увеличения количества зрелых гранулоцитов без существенного омоложения формулы.

Миелограмма в стадию разгара

- лейкоцитарно/эритроцитарное соотношение 10:1, 20:1 (за счет миелоцитов и промиелоцитов),
- миелокариоцитов до 500-900 Г/л,
- число бластов более 5-7%, но не более 10%,
- чаще гиперплазия мегакариоцитарного ростка,
- по мере прогрессирования - развивается абсолютная эритробластопения.



Алейкемический вариант

- Значительно увеличены селезенка и печень
- Локализация гиперпластического процесса не в паренхиме, а в строме кроветворных органов.
- **В ОАК:** лейкоциты – от N до сублейкемических значений, умеренный сдвиг влево до миелоцитов, редко промиелоцитов.
- **В костном мозге:** преобладание незрелых клеток лейкопоэза
- Преходящий характер с динамикой в сублейкемический и лейкемический.

ХМЛ - у детей <3 лет (прогноз -от 1,5 до 5,5 лет)

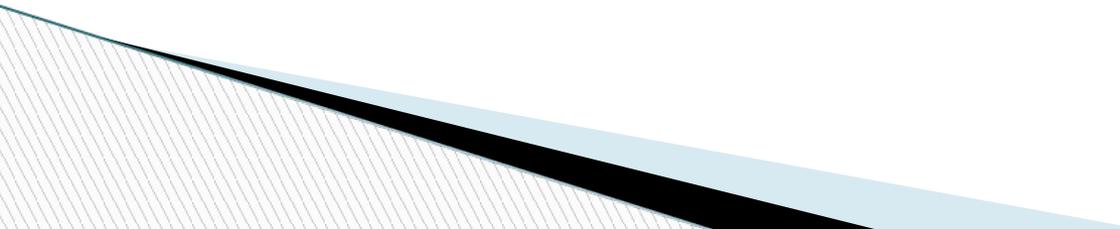
Клиника:

- ▣ Гепатомегалия, лимфаденопатия,
- ▣ Умеренная спленомегалия,
- ▣ Ранние геморрагии,
- ▣ Оссалгии, артралгии, лихорадка,
- ▣ Стойкие поражения кожи: экземы, дерматит, пятнисто-папулезная сыпь,
- ▣ Инфантильность (неблагоприятный прогноз ~ 8 мес).

Диагностика:

- ▣ Rh-, повышен HbF, ранняя тромбоцитопения, в сыворотке и моче - повышен лизоцим,

Три ступени терапевтического эффекта

1. достижение **гематологической ремиссии** - препараты блокирующие доступ тирозинкиназы к АТФ и предотвращающие фосфорилирование тирозина;
 2. достижение **цитогенетической ремиссии** - использование ингибиторов тирозинкиназ;
 3. достижение **молекулярной ремиссии**.
- 

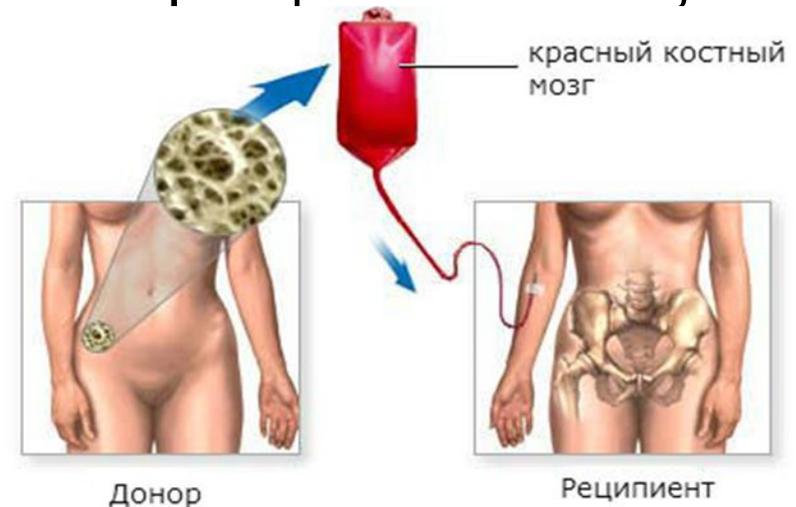
Направленная (таргетная) терапия

- Уничтожает лейкозные клетки за счет блокирования белка, который кодируется мутантным геном BCR-ABL1.
- В основе - действие моноклональных антител, избирательно связывающихся с особыми рецепторами, расположенными на поверхности раковых клеток, не затрагивая при этом здоровые ткани.
- Побочные эффекты: сыпь и отеки на коже, тошнота, мышечные спазмы и диарея (жидкий стул).



Пересадка стволовых клеток

- Сначала назначаются высокие дозы химиотерапевтических препаратов, чтобы уничтожить в км стволовые клетки крови.
- После этого пересаживаются новые стволовые клетки от совместимого донора. Они становятся родоначальниками новых здоровых клеток крови.
- Возможные побочные эффекты – инфекции и анемия, риск бесплодия.



Другие методы лечения хронического миелолейкоза

Если лечение ингибиторами тирозинкиназы не привело к желаемому результату, а пересадка стволовых клеток невозможна, то применяют другие методы:

- ▣ *Химиопрепараты, которые принимаются внутрь (перорально) и уничтожают все дефектные клетки.*
- ▣ *Лучевая терапия.*
- ▣ *Биологические препараты, такие как интерферон, которые стимулируют иммунную систему организма для борьбы с раковыми клетками.*
- ▣ *Экспериментальные методы лечения хронического миелолейкоза.*



Гематологическая ремиссия

- ▣ **Полная ремиссия** - количество бластных клеток в костном мозге не превышает 5 % при отсутствии их в периферической крови. Состав периферической крови близок к норме.
- ▣ **Неполная ремиссия** - количество бластных клеток в костном мозге остается повышенным.
- ▣ **«Фаза неэффективности»** с появлением вторичных цитогенетических aberrаций и развитием терминальной стадии.

Тромбогеморрагический синдром



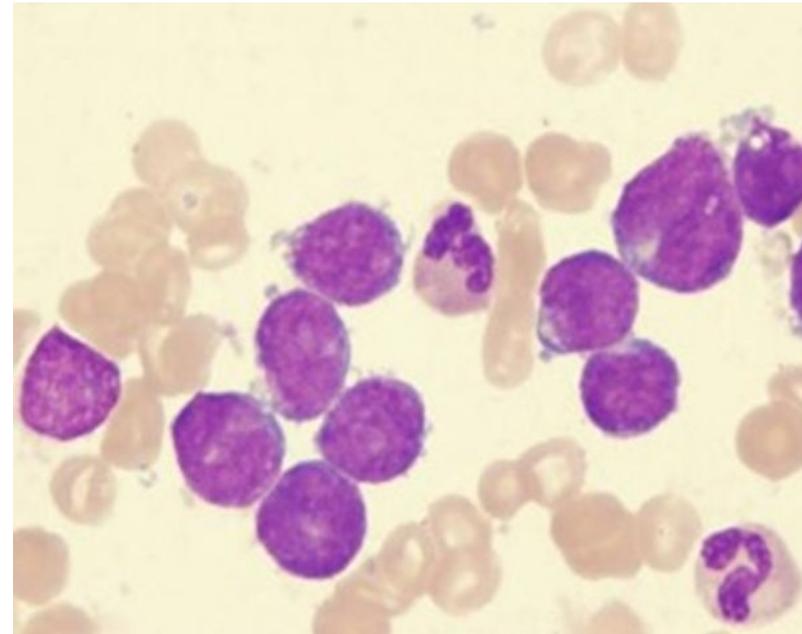
Больная хроническим миелолейкозом: на коже нижней конечности синюшные ограниченные инфильтраты, кровоизлияния

Терминальная стадия

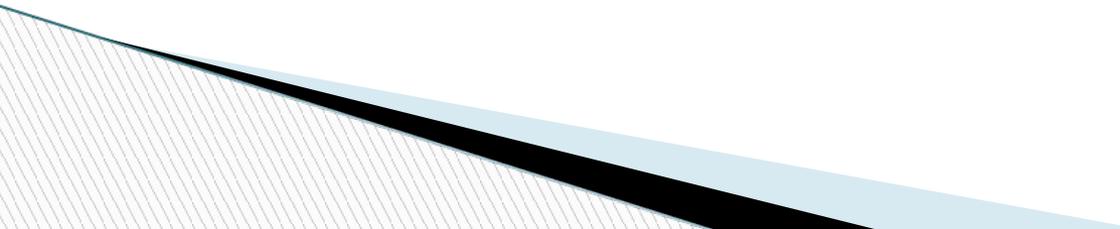
- Похудание, общая адинамия – белковая недостаточность.
- Лихорадка, выраженная потливость, боли в костях.
- Прогрессирующее увеличение селезенки, повторные инфаркты селезенки, пересплениты.
- Токсико-аллергический гепатит.
- Пневмония.
- Желудочно-кишечная диспепсия.
- Геморрагические проявления.
- Снижение слуха.
- Смерть – во время бластного криза, реже от инфекции и геморрагического синдрома.

Диагностика терминальной стадии

- ▣ **ОАК:** нарастает анемия, тромбоцитопения,
- ▣ при умеренном лейкоцитозе – выраженное омоложение (до миелобластов и недифференцируемых бластов)
- ▣ иногда увеличение эритронормобластов (как при эритромиелозе).
- ▣ **К/м:** резкое омоложение.

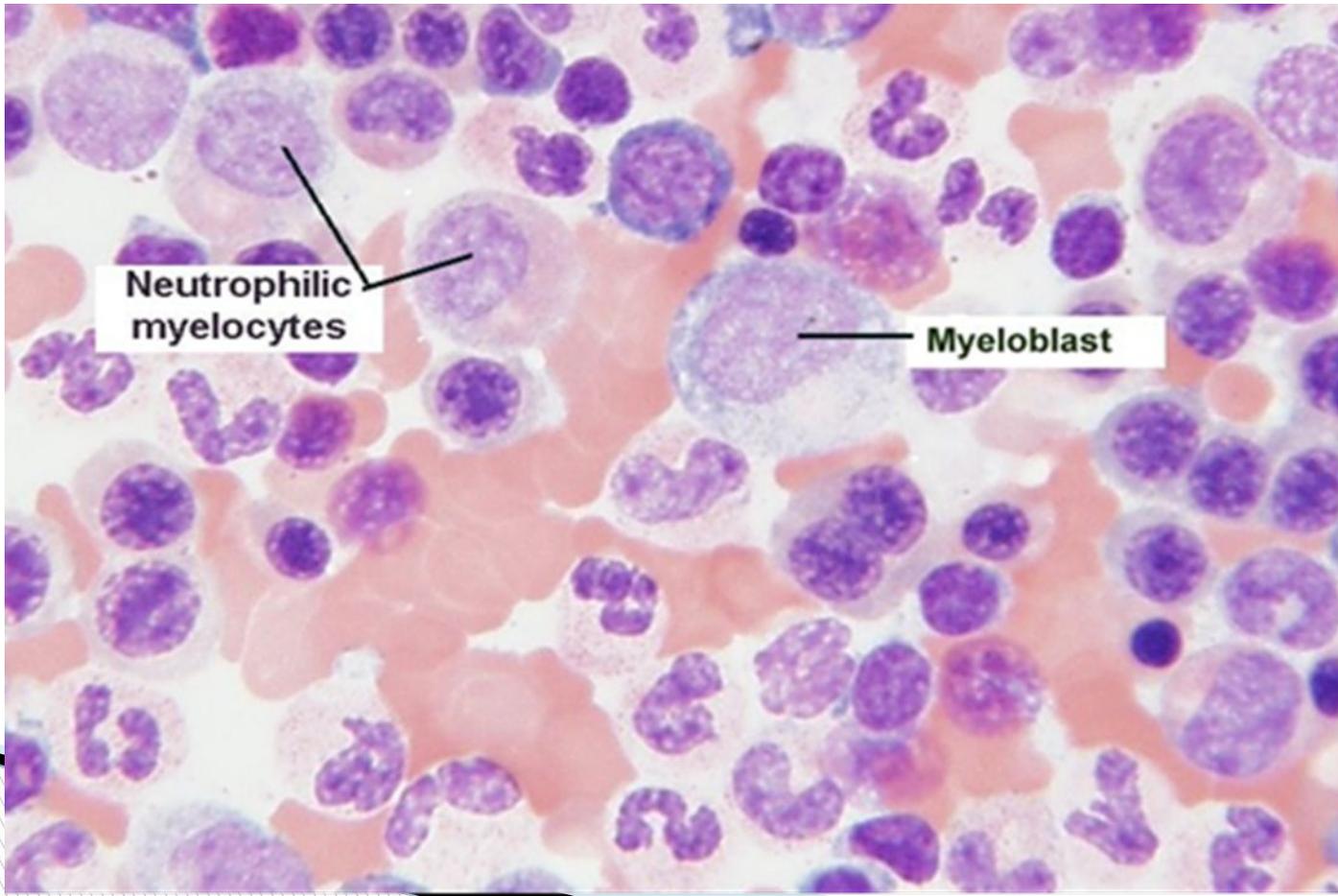


Критерии акселерации (ВОЗ)

- 10-19 % миелобластов в крови;
 - >20 % базофилов в крови или костном мозге;
 - <100 или >1 000 Г/л тромбоцитов, вне зависимости от терапии;
 - увеличение числа лейкоцитов, вне зависимости от терапии;
 - прогрессирование спленомегалии.
- 

Осложнения:

острый лейкоз, вторичный миелофиброз, гемодермия, гематосаркома и т.д.

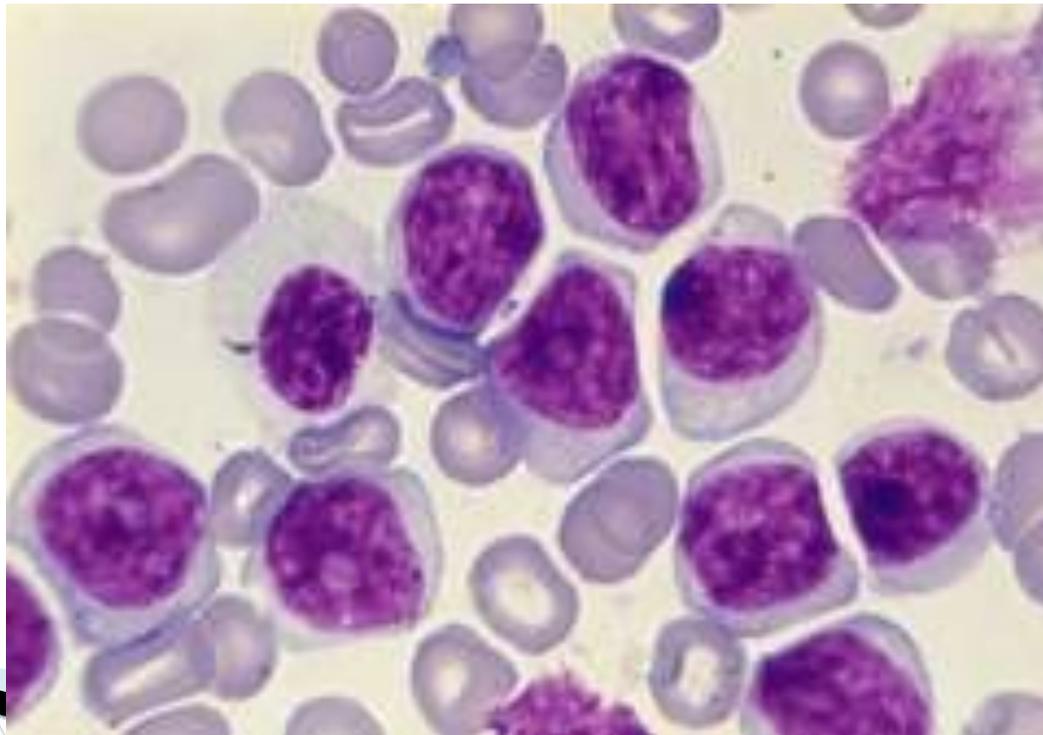


Бластный криз

- ❖ **Клиника:** высокая лихорадка, геморрагический синдром, оссалгии, лейкемиды в коже; увеличение лимфатических узлов; частые инфекционные осложнения; полная резистентность к цитостатической терапии
- ❖ **ОАК:** лейкоцитоз или лейкопения; бластных клеток более 20%, промиелоцитов более 10%, глубокая анемия и тромбоцитопения
- ❖ **Костный мозг:** недостаточно клеточный, основную массу клеток составляют миелобласты, реже лимфобласты
- ❖ Прогрессирование фиброза; тотальная бластная метapлазия

Бластный криз

- >20 % бластов в крови или костном мозге;
- Крупные группы бластов при биопсии;
- Развитие хлоромы (солидного фокуса лейкемии вне костного мозга).



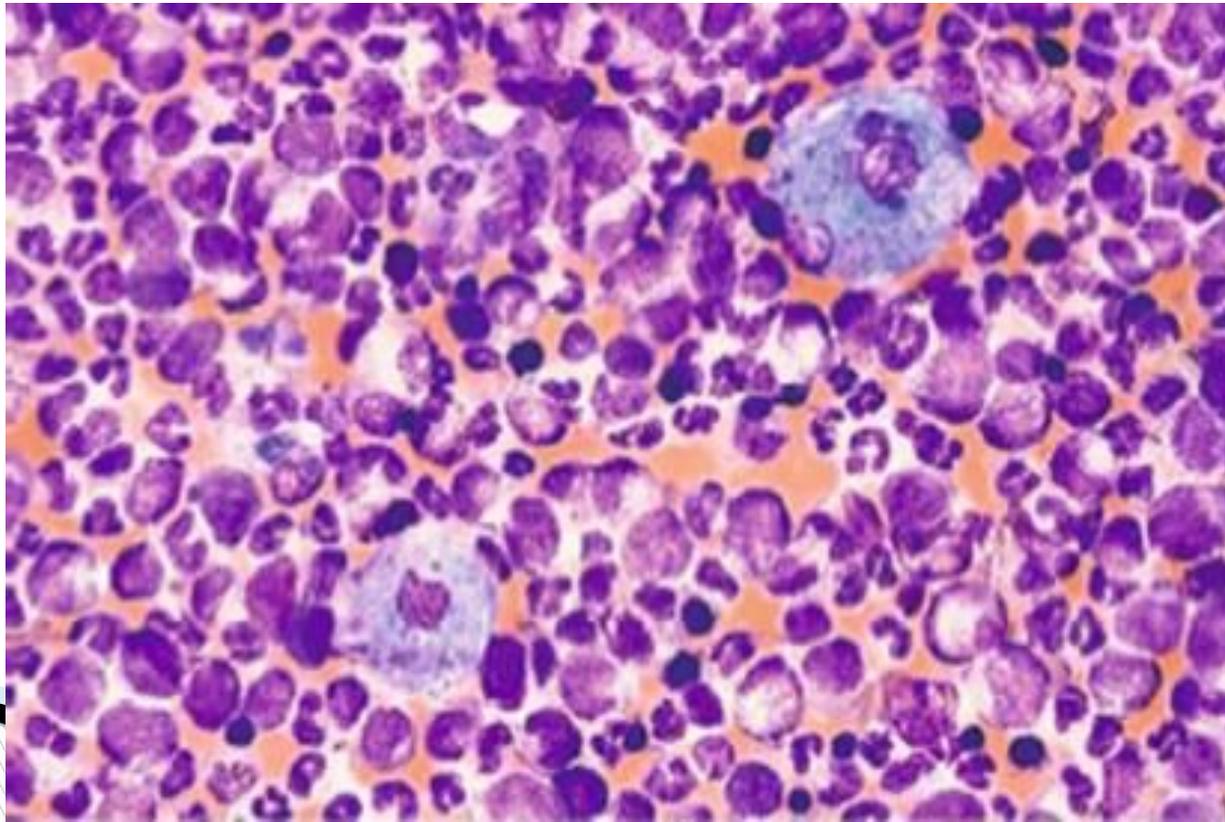
Бластоз

- В 70 % - бласты обладают признаками миелобластов.
- В 30 % - содержат маркер примитивных лимфоидных клеток и экспрессируют антигены В-клеточной линии: CD 10, CD 19.

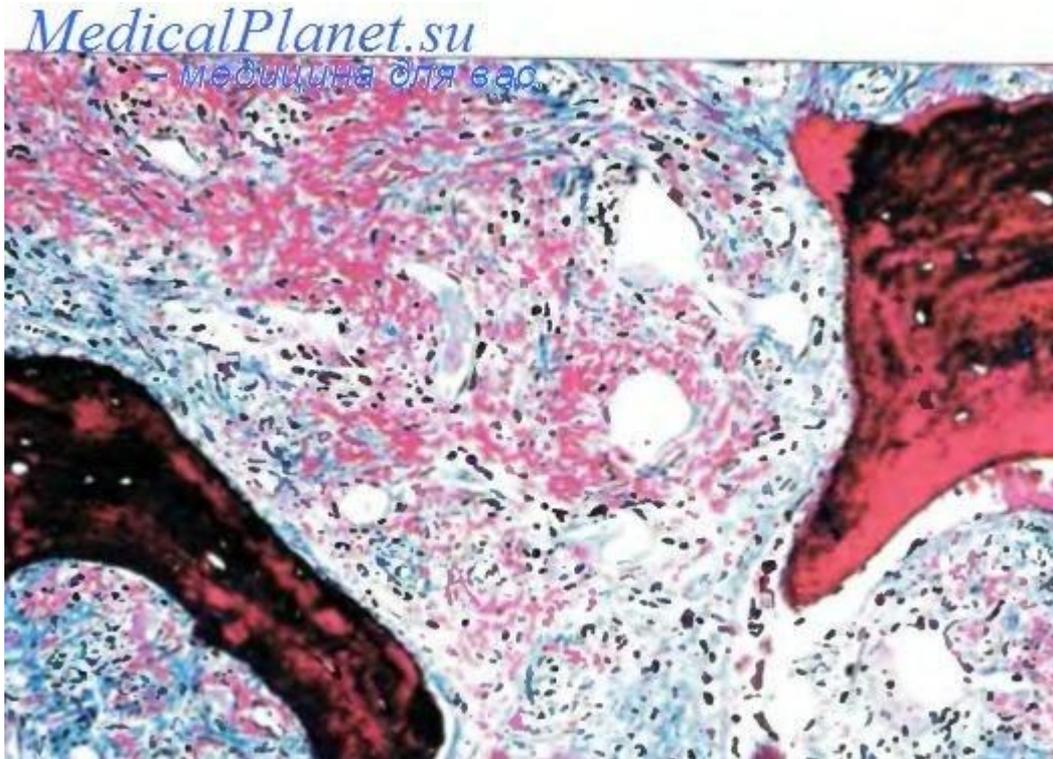


Миелемия

- обнаружение в крови осколков ядер мегакариоцитов (в развернутой стадии они появляются крайне редко, лишь при очень высоком уровне тромбоцитов),
- а также эритрокариоцитов - в связи с нарушением костномозговых барьеров в терминальную стадию

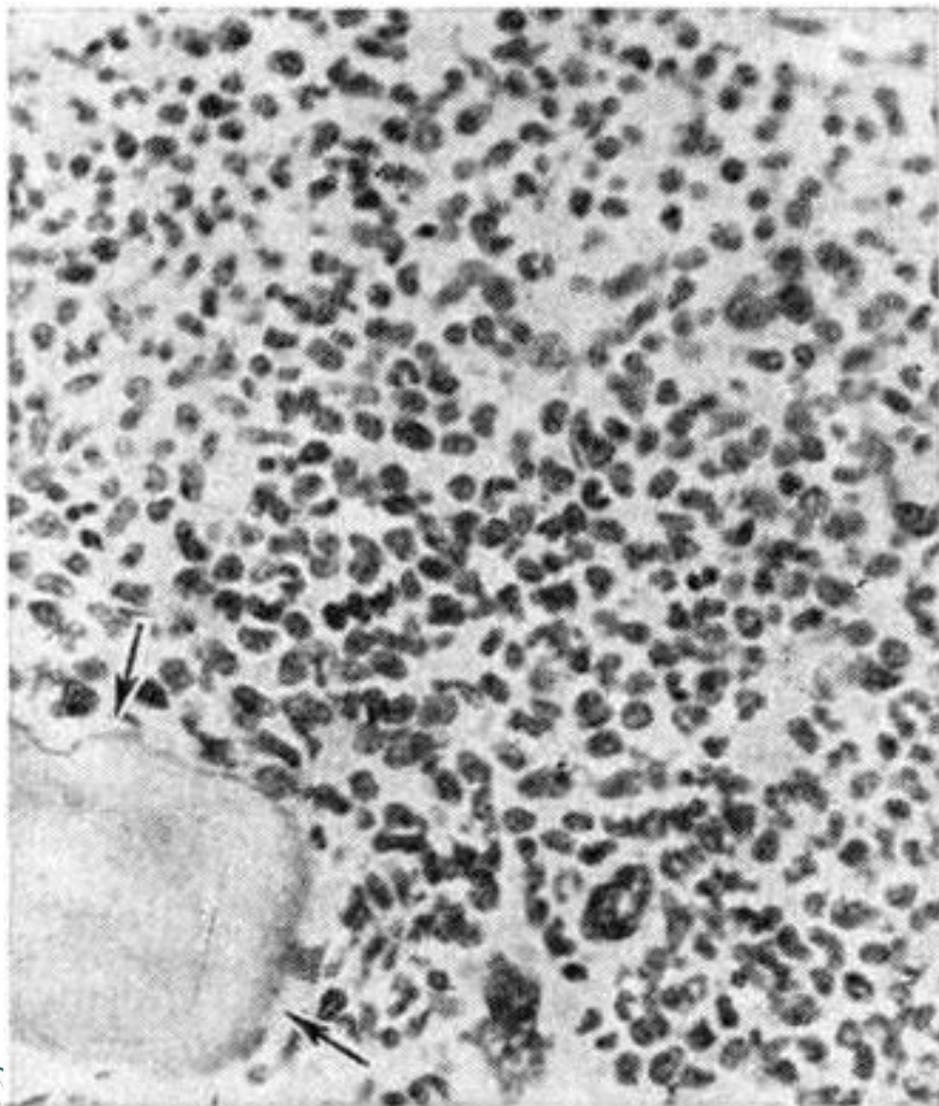


Вторичный миелофиброз



Миелопролиферация с сопутствующим разрастанием фиброзной соединительной ткани костного мозга, а также избыточное патологическое костеобразование.

Обусловлен иммунологическими нарушениями вследствие функциональной неполноценности клеток и содержащегося в мегалокариоцитарных клетках фактора роста.



- Микропрепарат костного мозга при хмл (трепанобиопсия):
- диффузная инфильтрация зрелыми и незрелыми гранулоцитами;
- стрелками указана костная балка.
- × 280.



- Микропрепарат костного мозга при хмл после длительного лечения миелосаном:
- выраженный миелофиброз (1),
- небольшой очаг лейкозной инфильтрации (2),
- рассасывание костной ткани(3).
- × 80.

Гемодермия

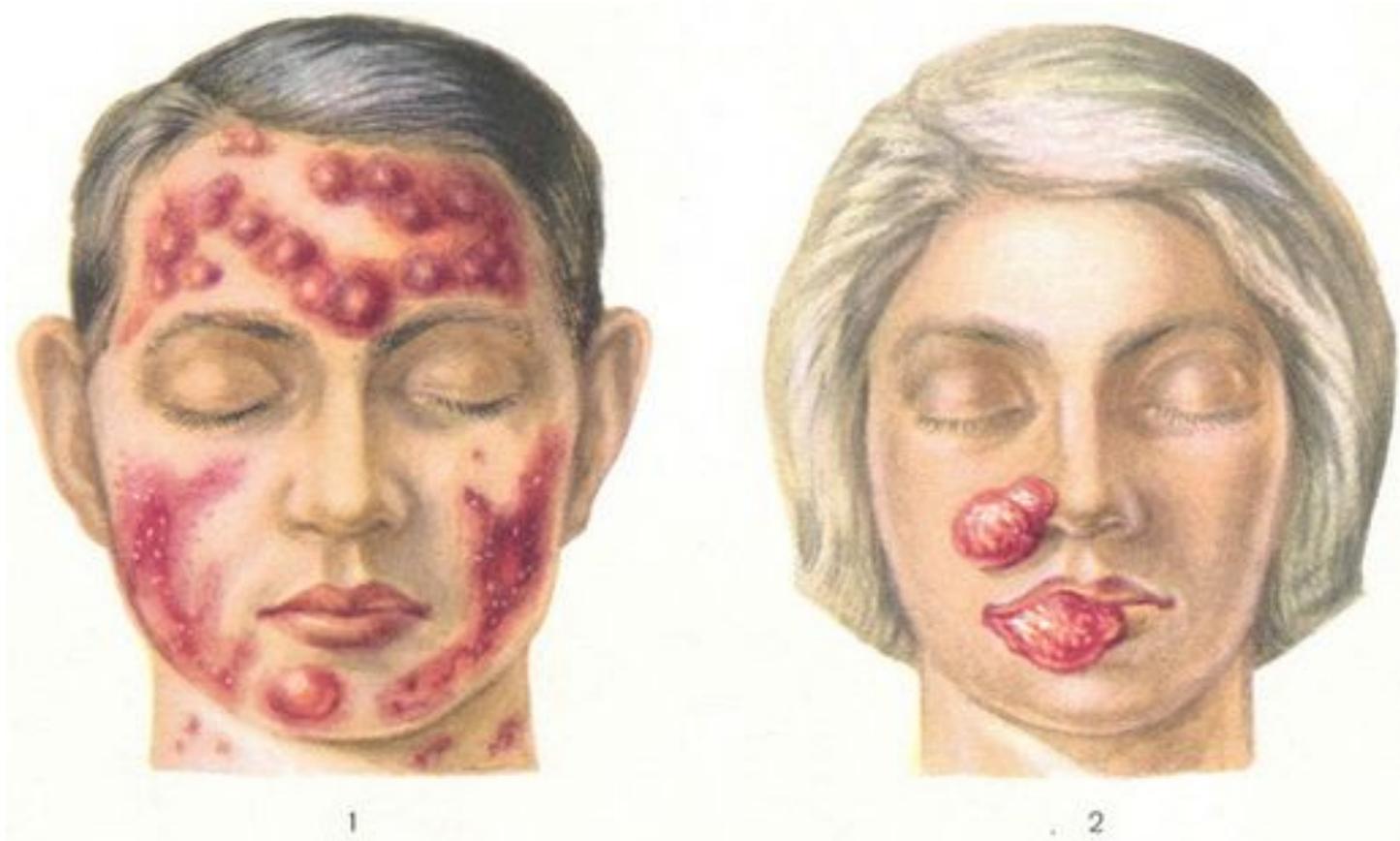
- - бластная инфильтрация кожи
- может быть обусловлена побочными действиями проводимой больному терапии, прежде всего химиотерапии или гормональной терапии.



Гематосаркома

- - злокачественный клон клеток развивается в лимфатических узлах, без поражения костного мозга
- в цитогамме л/узла - недифференцированные бласты
- Для дифференциальной диагностики - гистохимические реакции на хлорацетатэстеразу либо электронная микроскопия.

Специфические изменения кожи при лейкозах



Дифференциальная диагностика ХМЛ

- Лейкемоидные реакции при раке, туберкулезе, СКВ, сепсисе, почечной недостаточности и т.д. – вторичные, в к/м нет выраженных изменений
- Миелофиброз – требуется трепанобиопсия.
- Острый лейкоз – анамнестические данные, отсутствие выраженной спленомегалии.

Цитохимическая характеристика форм лейкозов

Вариант лейкоза	Пероксидаза	Липиды	Шик-реакция	Неспецифическая эстераза	Хлорацетат-эстераза	Кислая фосфатаза
Лимфобластный	+	+	+ диффузная	Слабо +	+	+
Миеломонобластный:	+ Слабо +	+	+ диффузная	Слабо +	+	+
миелобласты	Слабо +	Слабо +	+ гранулярная	-	-	Выраженная +
Монобластный	Слабо + или -	Слабо + или -	+ мелко- гранулярная	Выраженная +	-	Выраженная +
Промиелоцитарный	Выраженная +	Выраженная +	Выраженная +, диффузная	Выраженная +	Выраженная +	Выраженная +
Эритромиелоз- бл. клетки	+	+	+ диффузная	Слабо +	+	+
- нормобласты	-	-	+ диффузная	+	-	+
Недифференцированный	-	-	-	-	-	-

Эритремия

(истинная полицитемия или болезнь Вакеза)

- опухоль, исходящая из костного мозга, субстратом которой являются зрелые эритроциты.
- Начальная стадия - гиперплазия трех ростков кроветворения (панмиелоз) с развитием панцитоза.
- Течение длительное (15-20 лет).
- Болеют преимущественно пожилые люди, мужчины в 1,5 раза чаще.

Стадии эритремии

- I - предлейкоз (анамнестически):
- II – развернутая клинико-гематологическая (начальная) стадия:

а) фаза полицитемии

Жалобы: головные боли, кровоточивость (носовые, маточные), одышка, сердцебиение, высокое АД, заторможенность, нарушение сна, снижение работоспособности, оссалгия.

Клиника: с-м Плетора (ОЦК крови увеличен в 1,5-2 раза), нарушение микроциркуляции (монетные столбики) с ишемическими нарушениями, гипоксия тканей.

Лабораторная диагностика в фазу полицитемии

ОАК:

- ▣ WBC - от 10 – 15 Г/л до 50 Г/л
- ▣ RBC - до 6 – 8 Т/л
- ▣ анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихроматофилия, базофильная пунктация эритроцитов, единичные нормобласты
- ▣ Hb - 80 -220 г/л; Ht – 0,6-0,8
- ▣ PLT – >400 Г/л; СОЭ – 3-1 мм/ч

Гемостаз:

- ▣ гипофибриногенемия,
- ▣ дефицит плазменных факторов свертывания крови,
- ▣ нарушение ретракции кровяного сгустка.

б) фаза гепатоспленомегалии;

- Типичный эритремический габитус.
- Гепато-лиенанальный синдром.
- Вторичная подагра и мочекаменная болезнь.
- Разнообразные психические нарушения вплоть до деградации.
- Инфаркты, инсульты, слепота, гангрена конечностей.
- Эритромелалгия – жгучие приступообразные боли в небольших участках конечностей.
- Кровоизлияния и кровотечения, но основная причина смерти – тромбозы.



Лабораторная диагностика в фазу гепатоспленомегалии

ОАК:

- RBC - до 8-9 Т/л
- Hb - 200 -240 г/л
- Ht - 0,8-0,9
- СОЭ -0-1 мм/ч

Вязкость : 8-10 (в норме 3-4)

ОЦЭ – объем циркулирующих эритроцитов -

критерий абсолютной эритремии:

у мужчин ≥ 36 мл/кг (N- 27,8 мл/кг),

у женщин ≥ 32 мл/кг (N- 23,8 мл/кг)

Дифференциальная диагностика эритроцитозов

Показатель	Относительный эритроцитоз	Абсолютный реактивный эритроцитоз	Абсолютный опухолевый эритроцитоз
анамнез	дегидратация	А) гипоксия Б) выброс эритропоэтинов	А) эритремия Б) ХМЛ
эритроциты	>>	>>	>>>
Hb, Ht	>	>	>>>
лейкоциты	>	N	>>
тромбоциты	N	N	>>>
ОЦК	<	N	>>>
ОЦЭ	>	>	>>>
н/б, ret	N	N	N или >
базофилы	N	N	>
лейкоформула	N	N	сдвиг влево
костный мозг	N	Ум. гиперплазия кр. р.	панмиелоз
селезенка	N	N	>>
эритропоэтин	N	повышен	N
Щ.ф.	N	А) N Б) N	А) > Б) <

Лабораторная диагностика в терминальную фазу

- ▣ **ОАК:** анемия, тромбоцитопения,
- ▣ В L-формуле: нейтрофилез с резким сдвигом влево (особенно при миелоидной метаплазии селезенки).
- ▣ **Дифф. д-з:** с хроническим миелолейкозом и миелофиброзом.
- ▣ **Стернальная пункция:** гиперплазия всех трех ростков кроветворения.
- ▣ **Специфические лабораторные показатели:** показатели гемоконцентрации.

Дифференциальная диагностика эритроцитозов

Показатель	Относительный эритроцитоз	Абсолютный реактивный эритроцитоз	Абсолютный опухолевый эритроцитоз
анамнез	дегидратация	А) гипоксия Б) выброс эритропоэтинов	А) эритремия Б) ХМЛ
эритроциты	>>	>>	>>>
Hb, Ht	>	>	>>>
лейкоциты	>	N	>>
тромбоциты	N	N	>>>
ОЦК	<	N	>>>
ОЦЭ	>	>	>>>
н/б, ret	N	N	N или >
базофилы	N	N	>
лейкоформула	N	N	сдвиг влево
костный мозг	N	Ум. гиперплазия кр. р.	панмиелоз
селезенка	N	N	>>
эритропоэтин	N	повышен	N
Щ.ф.	N	А) N Б) N	А) > Б) <

Морфофункциональная характеристика эритроцитов

□ ОАК:

- анизо- и пойкилоциты –
- эритроциты в виде капли, базофильной почки;
- дегенеративные изменения;
- функциональная полноценность эритроцитов.

□ **Миелограмма** не показана, но костный мозг характеризуется панмиелозом (гиперплазией) со смещением в сторону красного ростка без четкого омоложения.

□ **Трепанобиопсия** выявляет в начальной стадии повышенное количество мегакариоцитов без резкого угнетения белого и тромбоцитарного ростков; в развернутую стадию - развивается вторичный миелофиброз, панцитопения.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ