

Дравица Л.В.¹, Садовская О.П.¹, Шестакова Н.А.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Dravitsa L.¹, Sadovskaya O.¹, Shestakova N.²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Особенности гидродинамики глаз у пациентов с различными формами эндокринной офтальмопатии

Eye hydrodynamics in patients with different forms of endocrine ophthalmopathy

Резюме

Цель исследования. Изучение взаимосвязи между показателями гидродинамики глаза и диаметром верхне-глазничной вены у пациентов с различными формами эндокринной офтальмопатии (ЭОП), а также у пациентов с глаукомой, развившейся на фоне ЭОП. Обследовано 60 пациентов (120 глаз и орбит) с различными формами ЭОП, включая пациентов с вторичной медикаментозно компенсированной глаукомой, развившейся на фоне ЭОП. Контрольную группу составили 15 человек (30 глаз). Гидродинамические показатели определялись по методике А.П. Нестерова. Для уточнения формы ЭОП, степени тяжести, диаметра верхней глазничной вены (ВГВ) всем пациентам проведена магниторезонансная томография (МРТ) орбит. В подгруппе пациентов со смешанным вариантом отечной формы выявлено статистически значимое снижение коэффициента легкости оттока – на 64,3% меньше по сравнению с группой контроля ($p=0,000019$); минутного объема водянистой влаги – на 60% меньше по сравнению с группой контроля. Коэффициент Беккера 110 (74; 145) статистически значимо повышен по сравнению с группой контроля. Диаметр ВГВ расширен на 0,4 мм по сравнению с группой контроля ($p=0,0000$). В подгруппе пациентов с глаукомой на фоне ЭОП выявлено статистически значимое снижение коэффициента легкости оттока – на 85,8% меньше по сравнению с группой контроля ($p=0,00000$); минутного объема водянистой влаги – на 86,9% ниже показателей контрольной группы. Коэффициент Беккера статистически значимо повышен – 257 (137; 319). Диаметр ВГВ на 0,7 мм (63,6%) превышает показатели контрольной группы ($p=0,00007$).

Выводы. Выявлено снижение показателей легкости оттока, минутного объема водянистой влаги и повышение коэффициента Беккера у пациентов со смешанным вариантом отечной формы и с глаукомой на фоне ЭОП. Также существует умеренно выраженная обратная связь между диаметром ВГВ и коэффициентом легкости оттока: снижение легкости оттока с увеличением диаметра ВГВ.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, глаукома, внутриглазное давление, гидродинамика глаза, верхне-глазничная вена.

Abstract

The aim of this study was to study the relationship between eye hydrodynamics and diameter of the superior orbital vein (SOV) in patients with different forms of endocrine ophthalmopathy (EOP), and in patients with glaucoma and EOP. The study included 60 patients (120 eyes and orbits) with different forms of EOP, including patients with secondary glaucoma and EOP. The control group consisted of 15 patients (30 eyes). Hydrodynamic parameters were determined by the method of A.P. Nesterov. To define the form of the EOP, diameter of the SOV all patients underwent magnetic resonance imaging (MRI) of the orbits. In the subgroup of patients with a mixed variant of edematous forms of a statistically significant reduction of the coefficient outflow (C) at 64.3% compared with the control group ($p=0.000019$) and coefficient F ($p=0.001$). Beckers coefficient was statistically significantly elevated compared with the control group. The diameter of SOV is wider by 0.4 mm compared to the control group ($p=0.0000$). In a subgroup of patients with glaucoma and EOP statistically significant reduction of the coefficient C by 85.8% compared with the control group ($p=0.00000$) and coefficient F ($p=0.000016$). Beckers coefficient was statistically significantly elevated. The diameter of SOV is wider by 0.7 mm compared to the control group ($p=0.00007$).

Conclusions. Patients with mixed variant of edematous forms and patients with glaucoma and EOP revealed a reduction of the coefficient C, coefficient F and the increase of the Beckers coefficient. With increasing diameter of SOV decreasing ease the outflow.

Keywords: endocrine ophthalmopathy, glaucoma, intraocular pressure, eye hydrodynamics, and the superior orbital vein.

■ ВВЕДЕНИЕ

Эндокринная офтальмопатия (синонимы: аутоиммунная офтальмопатия, тиреоид-ассоциированная орбитопатия, офтальмопатия Грейвса – Базедова, аутоиммунная орбитопатия, тиреоидный экзофтальм, отечный экзофтальм, орбитопатия Грейвса, дистиреоидная орбитопатия) – прогрессирующее иммуноопосредованное воспалительное заболевание с вовлечением в патологический процесс анатомических структур орбиты, протекающее на фоне дисфункций щитовидной железы [1, 2]. Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) наиболее часто встречается при диффузном токсическом зобе (в 80% случаев), реже проявляется при аутоиммунном тиреоидите (10–15% случаев), а также в 10% случаев может возникать без признаков заболевания щитовидной железы (эутиреоидная болезнь Грейвса) [1, 2]. Заболеваемость ЭОП в Европе в среднем составляет 16 случаев у женщин и 2,9 случая у мужчин на 100 тыс. населения в год [3]. Выявлено два возрастных пика заболеваемости: для женщин – 40–44 и 60–64 года, для мужчин – 45–49 и 65–69 лет [3].

В настоящее время рассматривается множество теорий патогенеза ЭОП [1, 4]. Однако в любом случае характерные клинические симптомы ЭОП развиваются вследствие увеличения объема содержимого орбиты: утолщения экстраокулярных мышц, увеличения объема и плотности ретробульбарной клетчатки (РБК), с последующей компрессией и ишемией структур глазного яблока, зрительного нерва (ЗН), утолщением верхней глазничной вены и повышением уровня внутриглазного давления (ВГД) [2, 6]. Продолжительная офтальмогипертензия позволяет

отнести пациентов с ЭОП к группе риска по развитию вторичной глаукомы [2, 5, 9]. Предполагается несколько механизмов развития офтальмогипертензии при ЭОП: нарушение гемодинамики в магистральных сосудах орбиты и глаза, уменьшение венозного дренажа [1, 6, 7], повышение давления в эписклеральных венах [6] и снижение перфузионного давления [6, 8, 9]. Выявлены также и интраокулярные причины повышения уровня ВГД: отек корня радужки и трабекулярной сети, отложение гликозаминогликанов в углу передней камеры, изменение вязкости внутриглазной жидкости препятствуют оттоку внутриглазной жидкости [6], вызывая в некоторых случаях острый приступ закрытоугольной глаукомы [6]. Но вопрос дифференциального диагноза офтальмогипертензии и глаукомы на фоне ЭОП остается дискуссионным. Также мало изучена взаимосвязь между гидродинамикой глаза и диаметром ВГВ [Алескерова П.К., 2010].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить взаимосвязь между показателями гидродинамики глаза (уровнем ВГД; коэффициентом легкости оттока; продукцией водянистой влаги; соотношением истинного внутриглазного давления к коэффициенту легкости оттока) и диаметром верхне-глазничной вены у пациентов с различными формами ЭОП, а также у пациентов с глаукомой, развившейся на фоне ЭОП.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 пациентов (120 глаз и орбит), находящихся под наблюдением офтальмолога и эндокринолога ГУ «РНПЦРМ и ЭЧ», с различными формами ЭОП, включая пациентов с вторичной медикаментозно компенсированной глаукомой, развившейся на фоне ЭОП.

Исследуемая группа пациентов с ЭОП была разделена на пять подгрупп: 1 – тиреотоксический экзофтальм (ТЭ) – 12 человек (24 глаза); 2 – липогенный вариант отечной формы (ЛВ) – 11 человек (22 глаза); 3 – смешанный вариант отечной формы (СВ) – 14 человек (28 глаз); 4 – миогенный вариант отечной формы (СВ) – 10 человек (20 глаз); 5 – пациенты с глаукомой, развившейся на фоне ЭОП – 13 человек (26 глаз).

Группу контроля составили 15 человек (30 глаз и орбит), сопоставимых по возрасту и полу, патологии щитовидной железы, без клинических признаков ЭОП, с нормальным уровнем ВГД, отсутствием в анамнезе глаукомы и без патологических изменений со стороны диска зрительного нерва и макулярной зоны по данным оптической когерентной томографии (ОКТ).

Клиническая характеристика группы контроля и исследуемой группы отображена в виде таблицы со значениями медианы и интерквартильного размаха (верхний и нижний квартиль) (табл. 1).

Офтальмологический осмотр проводился согласно дизайну проспективного исследования пациентов с ЭОП и включал сбор жалоб, анамнез, визометрию, определение характера зрения, объема монокулярных дукций на дуге Ферстера, экзофтальмометрию по Гертелю, тонометрию по Маклакову грузом массой 10 грамм, тонографию по Нестерову грузом массой 15 грамм, гониоскопию с трехзеркальной

Таблица 1
Клиническая характеристика исследуемых групп

Исследуемый показатель	Группа контроля, N=30	ТЭ, N=24	ЛВ, N=22	СВ, N=28	МВ, N=20	ГЛ, N=26
Ср. возраст, Ме (25; 75)	54 (40; 60)	52,5 (36,5; 54,5)	51 (35; 54)	52,5 (50,5; 66,5)	46 (39; 52)	54 (52; 57)
Экзофтальм, мм Ме (25; 75)	15,5 (13,5; 17)	19 (17; 21,5)	18 (14,5; 19)	21,5 (18; 23,5)	21 (20; 23)	22,5 (19,5; 24)
Ср. длительность течения ЭОП, мес. Ме (25; 75)	–	12 (6,25; 12)	12 (6,5; 18,5)	36 (14; 52)	24 (13,5; 26)	46,5 (22; 55,5)

линзой Гольдмана, биомикроскопию, офтальмоскопию, ультразвуковое исследование ретробульбарного пространства, оптическую когерентную томографию сетчатки, компьютерную периметрию. Для уточнения формы ЭОП, степени тяжести, диаметра верхней глазничной вены ВГВ, объема РБК всем пациентам проведена магниторезонансная томография (МРТ) орбит.

Гидродинамические показатели определялись по методике А.П. Нестерова. Определяли коэффициент легкости оттока (С); продукцию водянистой влаги (F); соотношение истинного внутриглазного давления к коэффициенту легкости оттока (коэффициент Беккера (КБ)). Оценка результатов производилась с использованием таблицы аппланационных измерений.

Постановка диагноза осуществлялась с учетом клинико-симптоматического, офтальмологического и эндокринологического анамнеза с использованием классификации, разработанной Бровкиной А.Ф. (2006).

После обследования и постановки диагноза из исследования были исключены пациенты:

- с признаками компрессионно-ишемической нейропатии (по данным МРТ: увеличение поперечного размера мышц и объема РБК у свода орбиты «апикальный синдром»; сочетающийся с проминенцией, отеком головки ДЗН, извитостью и дилатацией ретинальных вен при офтальмоскопии);
- пациенты с тяжелым соматическим статусом: сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, инсульт, флеботромбоз), цирроз печени, гепатит, почечная недостаточность, сахарный диабет;
- пациенты с миопией и гиперметропией средней и высокой степени.

МР-диагностика проведена на МР-томографе Signa Infinity, GE с напряженностью магнитного поля в 1,5 Т. МРТ орбит проведена с использованием катушки для головы с одновременным исследованием обеих орбит. Протокол сканирования включал использование T1, T2 и fat sat импульсных последовательностей в аксиальной плоскости и T1 в корональной плоскости при толщине срезов 3 мм. Определяли степень экзофтальма, размеры глазодвигательных мышц, наличие отека мышц и РБК. Диаметр верхней глазничной вены определяли по корональным T1-взвешенным изображениям, в поперечном сечении в верхнем сегменте орбиты между верхней прямой мышцей и зрительным нервом.

Статистическая обработка данных производилась с использованием программного обеспечения: Microsoft Excel и пакета Statistica 12 (StatSoft, Inc., USA). Количественные данные в группах проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk's W test), данные приведены в виде медианы (Me), первым и третьим квартилями Q_{25} – Q_{75} . При сравнении групп использовали непараметрические критерии: для анализа количественных признаков в нескольких независимых группах критерий Крускала – Уоллиса (Kruskal-Wallis test H), для сравнения двух независимых групп – критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U). Анализ взаимосвязи проводили с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Критический уровень значимости при проверке статистических теорий принят равным $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований представлены в виде таблицы 2.

Статистически достоверных различий по уровню тонометрического ВГД между контрольной группой и подгруппой пациентов с тиреотоксическим экзофтальмом, липогенным вариантом отечной формы не обнаружено (критерий Манна – Уитни, $p > 0,05$). Выявлено статистически значимое повышение уровня ВГД по сравнению с контрольной группой у пациентов со смешанным, миогенным вариантом отечной формы, а также у пациентов с вторичной глаукомой на фоне ЭОП. При анализе различий в подгруппах обнаружено статистически значимое повышение

Таблица 2
Показатели офтальмотонуса и гидродинамики глаза у пациентов с ЭОП и глаукомой, развившейся на фоне ЭОП

Исследуемый показатель	Группа контроля, N=30	ТЭ, N=24	ЛВ, N=22	СВ, N=28	МВ, N=20	ГЛ, N=26
Тонометрическое ВГД (мм рт. ст.) Me (25; 75)	18 (18; 19)	19 (18; 20,5)	19 (18; 21)	20* (18,5; 24)	20* (18; 23)	21*,# (18,5; 25)
Истинное ВГД, Po (мм рт. ст.) Me (25; 75)	14,5 (11,8; 17,2)	15,4 (13,6; 19,5)	15,4 (15,4; 17,3)	15,4 (13,6; 18,5)	17,3* (15,4; 22,3)	17,3* (15,4; 19,5)
Коэффициент легкости оттока C (мм ³ /мм рт. ст.) Me (25; 75)	0,42 (0,23; 0,42)	0,23* (0,19; 0,27)	0,19* (0,11; 0,24)	0,15*,# (0,13; 0,19)	0,24* (0,14; 0,24)	0,06*,# (0,05; 0,07)
Минутный объем водянистой влаги F (мм ³) Me (25; 75)	1,9 (0,95; 3,8)	1,29* (0,73; 2,19)	1,03* (0,73; 2,1)	0,76*,# (0,46; 1,37)	1,02* (0,72; 2,4)	0,25*,# (0,22; 0,44)
Коэффициент Беккера	72,5 (46; 81)	78 (59; 89)	85* (72; 124)	110* (74; 145)	80,5* (64; 124)	257*,# (137; 319)
Диаметр ВГВ, мм Me (25; 75)	1,2 (1; 1,3)	1,1 (1; 1,3)	1,2 (1; 1,5)	1,6*,# (1,4; 1,9)	1,3 (1; 1,5)	1,7*,# (1,4; 1,9)

Примечания:

* $p < 0,05$ – статистическая значимость различий между контрольной и исследуемой группами;

$p < 0,05$ – статистическая значимость различий между исследуемыми подгруппами пациентов с различными формами ЭОП.

уровня ВГД у пациентов с вторичной глаукомой на фоне ЭОП по сравнению с другими подгруппами пациентов (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$).

При анализе данных тонографии выявлено статистически значимое повышение уровня истинного ВГД (P_o) у пациентов с миогенным вариантом отечной формы ($U=114$, $p=0,04$), а также у пациентов с глаукомой, развившейся на фоне ЭОП, в сравнении с контрольной группой ($U=133,5$, $p=0,018$).

Коэффициент легкости оттока статистически значимо снижен во всех исследуемых подгруппах пациентов (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$). Минимальные показатели коэффициента легкости оттока выявлены у пациентов со смешанным вариантом отечной формы – $0,15$ ($0,13; 0,19$) ($U=41,5$, $p=0,000019$), что на $64,3\%$ меньше по сравнению с группой контроля, а также у пациентов с глаукомой, развившейся на фоне ЭОП, – $0,06$ ($0,05; 0,07$) ($U=13,5$, $p=0,00000$), что на $85,8\%$ меньше по сравнению с группой контроля.

Минутный объем водянистой влаги статистически значимо снижен во всех исследуемых группах по сравнению с группой контроля (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$). При анализе различий в подгруппах обнаружено статистически значимое снижение показателей продукции водянистой влаги у пациентов со смешанным вариантом отечной формы – $0,76$ ($0,46; 1,37$), а также у пациентов с глаукомой, развившейся на фоне ЭОП, – $0,25$ ($0,22; 0,44$) (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$).

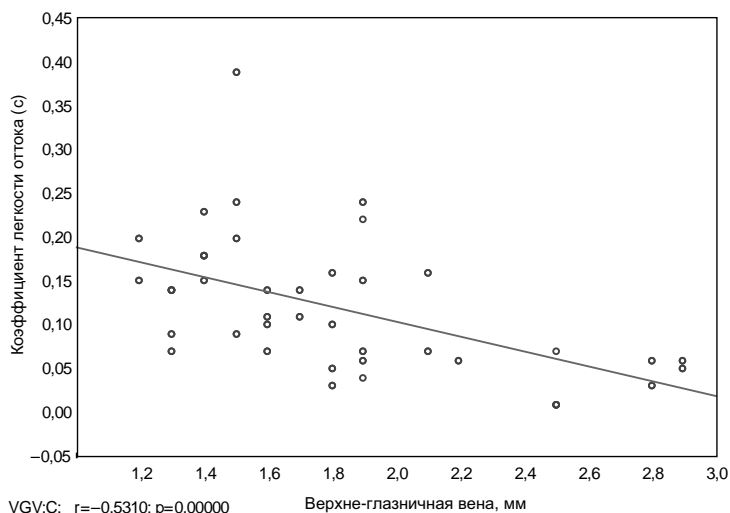
При анализе показателей коэффициента Беккера, определяющего соотношение между истинным ВГД (P_o) и легкостью оттока внутриглазной жидкости, выявлено статистически значимое увеличение в подгруппе пациентов со смешанным вариантом отечной формы – 110 ($74; 145$), миогенным вариантом отечной формы – $80,5$ ($64; 124$). Полученные данные, несмотря на статистически значимое различие в сравнении с контрольной группой, не превышают показатели нормы (не более 100). Показатель КБ статистически значимо превышает норму в подгруппе пациентов с глаукомой, развившейся на фоне ЭОП, – 257 ($137; 319$) при исследовании различий в подгруппах (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$).

Статистическая обработка показателей диаметра ВГВ выявила увеличение размера по сравнению с контрольной группой на $0,4$ мм ($33,3\%$) в подгруппе со смешанным вариантом отечной формы – $1,6$ ($1,4; 1,9$) мм (критерий Манна – Уитни U равен $23,5$, $p=0,00007$) и в группе пациентов с глаукомой, развившейся на фоне ЭОП, на $0,7$ мм ($63,6\%$) – $1,7$ ($1,4; 1,9$) мм ($U=23,5$, $p=0,00007$).

При проведении корреляционного анализа (см. рисунок) выявлено наличие умеренной отрицательной связи между диаметром ВГВ и коэффициентом легкости оттока ($r_s=-0,53$; значение корреляции статистически достоверно, $p=0,00000$).

■ ВЫВОДЫ

1. При анализе данных клинической характеристики обследуемых групп выявлено статистически значимое увеличение экзофтальма у пациентов с ЭОП во всех исследуемых подгруппах по сравнению с контрольной группой (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$).



Корреляционный анализ взаимосвязи легкости оттока от диаметра ВГВ

2. При исследовании показателей гидродинамики в подгруппе пациентов с тиреотоксическим экзофтальмом выявлено статистически значимое снижение коэффициента легкости оттока – 0,23 (0,19; 0,27) мм³/мм рт. ст., а также объема водянистой влаги – 1,29 (0,73; 2,19) мм³. Однако полученные данные, а также коэффициент Беккера соответствуют границам нормы гидродинамических показателей. Статистически значимого различия диаметра ВГВ в сравнении с контрольной группой не выявлено – 1,1 (1; 1,3) мм ($U = 196,5$; $p = 0,73$).
3. В подгруппе пациентов с липогенным вариантом отечной формы показатели истинного ВГД, коэффициента легкости оттока, минутного объема водянистой влаги, коэффициента Беккера также соответствуют границам нормы. Диаметр ВГВ составил 1,2 (1; 1,5) мм и не имел статистически значимых различий ($U = 223$; $p = 0,32$).
4. В подгруппе пациентов со смешанным вариантом отечной формы обнаружено статистически значимое повышение уровня тонометрического ВГД. Показатели гидродинамики: коэффициент легкости оттока статистически значимо снижен – 0,15 (0,13; 0,19) мм³/мм рт. ст. ($U = 41,5$, $p = 0,000019$), что на 64,3% меньше по сравнению с группой контроля; также выявлено снижение минутного объема водянистой влаги – 0,76 (0,46; 1,37) мм³/мм рт. ст. ($U = 80,5$, $p = 0,001$), на 60% меньше по сравнению с группой контроля. Коэффициент Беккера – 110 (74; 145) – статистически значимо повышен по сравнению с группой контроля (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$). Диаметр ВГВ расширен на 0,4 мм по сравнению с группой контроля – 1,6 (1,4; 1,9) мм ($U = 24,5$; $p = 0,0000$).
5. В подгруппе пациентов с миогенным вариантом отечной формы выявлено статистически значимое увеличение показателей

тонометрического, истинного ВГД (не превышающего границы нормы). Показатели коэффициента легкости оттока, минутного объема водянистой влаги, коэффициента Беккера также соответствуют границам нормы. Диаметр ВГВ составил 1,3 (1; 1,5) мм и не имел статистически значимых различий (критерий Манна – Уитни, $p > 0,05$).

6. В подгруппе пациентов с глаукомой, развившейся на фоне ЭОП, выявлено статистически значимое повышение уровня тонометрического ВГД при сравнении с контрольной группой и при сравнении между исследуемыми подгруппами (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$). Коэффициент легкости оттока составил 0,06 (0,05; 0,07) ($U=13,5$, $p=0,00000$), что на 85,8% меньше по сравнению с группой контроля. Минутный объем водянистой влаги снижен до 0,25 (0,22; 0,44) мм³, что на 86,9% ниже показателей контрольной группы ($U=52,5$, $p=0,000016$). Коэффициент Беккера статистически значимо повышен в подгруппе пациентов с глаукомой, развившейся на фоне ЭОП, – 257 (137; 319) (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$). Диаметр ВГВ – 1,7 (1,4; 1,9) мм, что на 0,7 мм (63,6%) превышает показатели контрольной группы ($U=23,5$, $p=0,00007$).
7. Корреляционный анализ выявил умеренную отрицательную связь между диаметром ВГВ и коэффициентом легкости оттока ($r_s = -0,53$; $p = 0,00000$), что свидетельствует об ухудшении оттока внутриглазной жидкости при увеличении диаметра ВГВ у пациентов с ЭОП.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Brovkina A.F. (2004) *Endocrinnaya oftalmopatiya* [Endocrine ophthalmopathy]. Moscow, Geotar Media, 176 p.
2. Wiersinga W.M. (2010) *Graves orbitopathy a multidisciplinary approach-questions and answers*. USA, Karger, 285 p.
3. Bartley G.B. (1994) The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmology associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota, *Trans. Am ophthalmol. Soc.*, no 92, pp. 477–588.
4. Valyasevi R., Erikson D., Hartenek D. (1999) Differentiation of human orbital preadipocyte fibroblast includes expression of functional thyrotropin receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, no 84, pp. 2557–2562.
5. McKeag D. (2007) Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves Orbitopathy (EUGOGO). *Br. J. Ophthalmol.*, no 91, pp. 455–458.
6. Higginbotham E.J. (2000) Glaucoma associated with increased episcleral venous pressure. *Principles and Practice of Ophthalmology*, pp. 2781–2792.
7. Likhvantseva V.G., Harlap S.I., Korosteleva E.V., Solomatina M.V., Melnikova M.V. (2014) Hemodynamic disturbances in magistral eye vessels and orbit in endocrine ophthalmopathy as a risk factor in development of optic neuropathy [Gemodinamicheskie naryshenia v magistralnih sosyadah glaza i orbit pri endocrinnoy oftalmopatii kak faktor riska razvitiya opticheskoy neiropatii]. *National glaucoma journal*, no 3, pp. 14–27.
8. Likhvantseva V.G., Korosteleva E.V., Kovelonova I.V., Budanov S.V. (2016) Deficiency of eye blood flow as a key factor determining the form of secondary glaucoma in endocrine ophthalmopathy [Deficit glaznogo krovotoka – kluchevoi faktor, opredelyayushij formu vtorichnoy glaucomi pri endocrinnoy oftalmopatii]. *Russian ophthalmological journal*, no 3, pp. 43–49.

Поступила/Received: 05.03.2018

Контакты/Contacts: dr.olgasadovskaya@gmail.com