

Ю.И. Фещенко, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, Л.А. Яшина, д.м.н., профессор, М.А. Полянская, И.В. Зволь, И.В. Чумак, Л.А. Савельва, С.Г. Ишук, Р.М. Загребельный, ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Результаты исследования применения модификаторов лейкотриенов у больных бронхиальной астмой

Бронхиальная астма (БА) – заболевание, развивающееся вследствие воспаления дыхательных путей, в которое вовлечены отдельные клетки воспаления и множество медиаторов [1]. Одними из ключевых медиаторов воспаления являются цистеиновые (пептидные) лейкотриены.

На сегодняшний день известно 6 типов лейкотриенов – А, В, С, D, Е и F, в химической формуле которых есть карбоксильная группа, одинаковое количество атомов углерода в основной цепочке и наличие четырех двойных связей. Однако есть и различия. Лейкотриены С, D, Е и F содержат в своей структуре пептидные (цистеиновые) группы, в отличие от лейкотриенов А и В. Цистеиновые лейкотриены – мощные провоспалительные медиаторы, приводящие к развитию бронхоконстрикции.

Лейкотриены образуются в организме в результате метаболизма арахидоновой кислоты под воздействием липоксигеназной ферментной системы [2, 3].

Липоксигеназная ферментная система обнаружена в цитоплазме альвеолярных макрофагов, тромбоцитах, тучных клетках и лейкоцитах. Наиболее важным среди ферментов этой системы является 5-липоксигеназа (5-ЛОГ). Схематически это процесс можно представить следующим образом.

При активации альвеолярных макрофагов, тромбоцитов, тучных клеток и лейкоцитов 5-ЛОГ перемещается к мембране ядерного аппарата и связывается со специфическим белком – 5-ЛОГ-активирующим протеином (5-ЛОГ-АП), который является кофактором при взаимодействии арахидоновой кислоты и 5-ЛОГ. Таким образом, под воздействием комплекса 5-ЛОГ плюс 5-ЛОГ-АП арахидоновая кислота превращается в нестабильное соединение – 5-гидроксипероксиэйкозатетраеновую кислоту (5-ГПЭТК), из которой в свою очередь образуется ЛТА4. Обе эти реакции катализируются активированной 5-ЛОГ, расположенной на перинуклеарной мембране.

Затем ЛТА4 может превращаться двумя путями: либо при участии цитозольного фермента ЛТА4-гидролазы в ЛТВ4, либо под воздействием ЛТС4-синтетазы с образованием цисЛТС4. ЛТС4 выходит во внеклеточное пространство и далее с помощью γ -глутамилтрансептидазы превращается в LTD4, который затем под влиянием дипептидазы образует LTE4 – субстрат для образования ЛТФ4.

Лейкотриены играют важную роль в патогенезе БА, часто ей сопутствующего и/или предшествующего аллергического ринита.

Основные эффекты лейкотриенов:

- ЛТВ4 – опосредует хемотаксис, экссуляцию плазмы, участие в иммунных ответах;
- ЛТС4, LTD4, LTE4 относятся к мощным бронхоконстрикторам. Также эти лейкотриены способны повышать тонус гладких мышц ЖКТ, опосредовать экссуляцию плазмы.

Клинически эти процессы проявляются:

- спазмом гладкой мускулатуры (ЛТС4, LTD4, LTE4);
- снижением мукоцилиарного клиренса;
- увеличением секреции слизи;
- привлечением лейкоцитов в дыхательные пути;
- увеличением сосудистой проницаемости, отеком;

- БГР на гистамин, метахолин.

Также лейкотриены играют важную роль в развитии бронхоспазма, вызванного воздействием аспирина и других неселективных НПВП.

Точка приложения лейкотриенов – рецепторы лейкотриенов. Выделяют три основных типа лейкотриеновых рецепторов, среди них два типа рецепторов CysLT-R (они сопряжены с G-белком, и их модулируют «пептидные» лейкотриены). Бронхоспазм обуславливает взаимодействие лейкотриенов с CysLT-R-рецепторами первого типа, второй тип «отвечает» за тонус и проницаемость сосудов – увеличение секреции слизи, повышение сосудистой проницаемости, отек [2, 3].

Предотвратить развитие воспалительной реакции, опосредуемой лейкотриенами (не допустить развитие бронхоспазма, увеличения секреции слизи, уменьшить сосудистую проницаемость, отек), можно (рис. 1):

– заблокировав CysL-R-рецепторы (убрав точку приложения действия лейкотриенов);

– ингибировав 5-ЛОГ- изначально предотвратить выработку лейкотриенов [4-6].

Ингибитор 5-ЛОГ (зилеутон) прерывает цепочку выработки лейкотриенов на начальных этапах; антагонисты CysL-R1-рецепторов (монтелукаст, пранлукаст, зафирлукаст) блокируют эффекты лейкотриенов, а именно: развитие воспаления, бронхоспазма, гиперреактивности бронхов (ГРБ) [1, 7, 8].

Клиническими исследованиями доказано, что модификаторы лейкотриенов обладают небольшим и варибельным бронхолитическим эффектом, уменьшают симптомы (включая кашель), улучшают функцию внешнего дыхания (ФВД), уменьшают воспаление дыхательных путей и обострения БА [1].

В пошаговой схеме лечения БА модификаторы лейкотриенов применяются начиная со второго шага (табл. 1). Они назначаются как альтернативный препарат у стероид-наивных больных при легкой персистирующей БА, в ряде случаев – при аспириноиндуцированной астме, хотя, как правило, в монотерапии их эффективность ниже, чем у ингаляционных стероидов (ИКС) в низких дозах.

При тяжелом течении БА дополнительное назначение модификаторов лейкотриенов к



Ю.И. Фещенко



Л.А. Яшина

ИКС, комбинациям ИКС/длительно действующих β -агонистов (ДДБА) может помочь в достижении контроля заболевания.

Применение модификаторов лейкотриенов в дополнение к ИКС, ИКС/ДДБА позволяет улучшить контроль заболевания у курящих при особых формах БА (кашлевом варианте БА, астме физического усилия) на фоне существования особенностей воспалительного процесса и его локализации (при нейтрофильном воспалении, обструкции мелких дыхательных путей) и при наличии сопутствующей патологии (при сопутствующем ожирении) в комплексной базисной терапии БА [1, 7, 8]. Особенно эффективны они у пациентов с БА, сочетающейся с аллергическим ринитом (рис. 2).

В ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» было проведено ограниченное клиническое исследование по определению эффективности и переносимости модификатора лейкотриенов, антагониста CysL-R1-рецепторов препарата Лукаст (монтелукаст) у стероид-наивных больных с неконтролируемым течением БА (по результатам астма-контроль-теста – АСТ).

Материал и методы

В исследовании принимали участие 30 стероид-наивных больных (не получали стероиды на протяжении последних трех месяцев перед включением в исследование), согласно результатам АСТ – менее 20 баллов – с отсутствием контроля БА. Характеристика больных показана в таблице 2.

В исследовании принимали участие больные разных возрастных групп – от 25 до 75 лет, длительность заболевания колебалась от 1 до 25 лет (в среднем $12,0 \pm 1,4$). Большинство пациентов (26 больных) никогда не курили, 4 человека курили в прошлом.

В анамнезе у 20 больных был опыт приема ингаляционных кортикостероидов в базисной терапии БА, разной степени

| Шаг 1 | Шаг 2 | Шаг 3 | Шаг 4 | Шаг 5 |
|---|--|--|---|--|
| Астма-обучение | | | | |
| Контроль окружающей среды | | | | |
| Быстродействующие β_2-агонисты по потребности | | | | |
| Контролирующая терапия | Выбрать один | Выбрать один | Добавить один или больше | Добавить один или оба |
| | Низкие дозы ИКС | Низкие дозы ИКС + β_2 -агонисты длительного действия | Средние или высокие дозы ИКС + β_2 -агонисты длительного действия | Перорально оральные ГКС (наиболее низкая доза) |
| | Модификатор лейкотриенов | Средние или высокие дозы ИКС | Модификатор лейкотриенов | Анти-IgE |
| | | Низкие дозы ИКС + модификатор лейкотриенов | Теofilлин длительного действия | |
| | Низкие дозы ИКС + теofilлин длительного действия | | | |

| | |
|---|--|
| Муж. | 9 |
| Жен. | 21 |
| Возраст (лет) | 27-75 ($53,4 \pm 2,3$) |
| Длительность БА (лет) | 1-25 ($12,0 \pm 1,4$) |
| Анамнез курения (пачка/лет) | 26 пациентов никогда не курили, 4 – курили 5-10 лет (средний ИК – 7,5 пачка/лет), в настоящее время никто не курит |
| Кол-во обострений БА за последний год (раз/г) | 1-5 ($2,1 \pm 0,2$) |

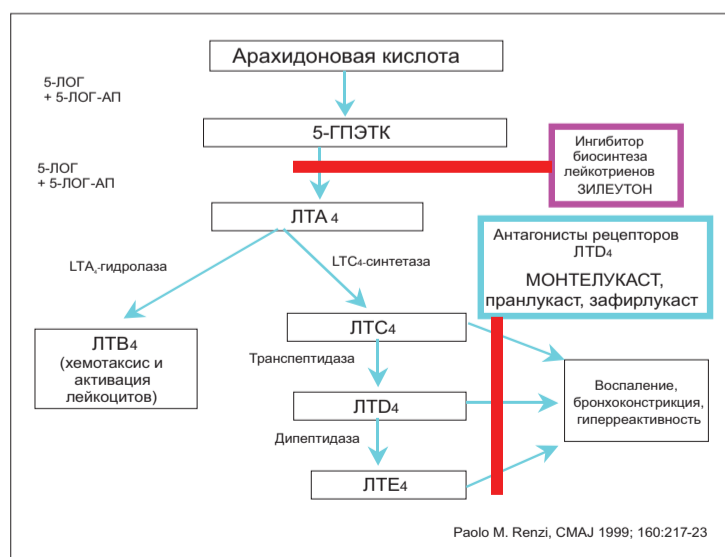


Рис. 1. Пути воздействия модификаторов лейкотриенов



Рис. 2. Модификаторы лейкотриенов при БА

длительности — от нескольких дней до нескольких лет. Большинство (13 человек) принимали ИКС (флутиказон, будесонид, беклометазон в низких — средних суточных дозах) до 6 мес. Причины прекращения приема ИКС были разные: улучшилось состояние, и препарат для базисной терапии был постепенно отменен у 6 человек; из-за побочных явлений терапии ИКС (осиплость голоса, орофарингеальный кандидоз) — у 5; закончился препарат, и больные больше его не принимали — у 4; прекратили из-за боязни «привыкания» к гормонам — у 6 человек. 10 пациентов никогда не принимали ИКС.

На протяжении последних трех месяцев все больные БА принимали только салбутамол по потребности.

Из сопутствующей патологии непереносимость аспирина отмечали 3 пациента (10%), непереносимость НПВП — 2 пациента (6,7%). Патология ЛОР-органов (назальный полипоз) — у 4 человек (13,3%), полипэктомия в анамнезе — у 2 (6,7%).

Все пациенты были осмотрены отоларингологом. У 12 (40%) больных при ЛОР-осмотре в клинике была выявлена сопутствующая патология верхних дыхательных путей:

- аллергический ринит — 5 (16,7%);
- вазомоторный ринит — 3 (10%);
- назальный полипоз — 4 (13,3%);
- без ЛОР-патологии — 18 (60%).

Другая сопутствующая патология:

- гипертоническая болезнь — 6 (20%) (4 человека — эналаприл, 1 — индапамид);
- хронический холецистит — 3 (10%);
- остеохондроз позвоночника — 1 (3,3%);
- хронический артрит — 1 (3,3%);

Все пациенты на протяжении последних 12 мес испытывали обострения БА. 8 пациентов испытывали легкие, непродолжительные (в среднем 2-3 дня) обострения, которые купировались увеличением приема «скоромощного» препарата амбулаторно, не влияли на ежедневную активность, из них 5 испытали 1 обострение, 3 — 2 обострения и 1 пациент — 5 обострений. Обострения средней степени тяжести (амбулаторно принимали кортикостероиды перорально, до 20 мг/сут преднизолона 5-10 дней) испытали 21 человек, одно обострение — 4 пациента, 2 — 13 человек, 3 обострения — 3 человека, 4 — 2 пациента (все в анамнезе ранее принимающие ИКС и 1 — из стероид-наивных). Один пациент (ранее принимал салметерол/флутиказон) испытал 2 легких и 2 средней степени тяжести обострения. Длительность обострений средней степени тяжести составила в среднем 10,4 дня.

Все пациенты на протяжении трех месяцев получали Лукаст в таблетках по 10 мг 1 раз в сутки в базисной терапии, салбутамол — по потребности.

Оценивалась динамика клинических симптомов, утренней пиковой скорости выдоха (по дневнику самонаблюдения), степень контроля БА за последние 7 дней — по опроснику контроля БА (АСQ), оценка контроля БА за последние 4 недели — АСТ, назальные симптомы (по визуальной-аналоговой шкале назальных симптомов), показатели ФВД (основные объемы и емкости легких, общее бронхиальное сопротивление — бодиплетизмография, спирометрия, импульсная осциллометрия).

Для выявления ГРБ в ответ на физическую нагрузку и динамики ГРБ была проведена бронхопровокационная проба с физической нагрузкой (тредмил-тест, длительность 6-8 мин, при возрастающей скорости и увеличении угла наклона дорожки, по протоколу Брюса). Признаком ГРБ было падение ОФВ₁ на 10% от исходного уровня через 5-30 мин после окончания нагрузки.

Результаты и обсуждение

С целью комплексной оценки состояния исследуемых пациентов был проведен корреляционный анализ по выявлению возможных взаимосвязей между выраженностью симптомов, степенью контроля БА, функциональными показателями.

Так, была выявлена прямая достоверная корреляционная зависимость между ночными симптомами БА и утренней скованностью (результаты анализа показали, что пациенты с выраженными ночными симптомами БА чаще жалуются на утреннюю скованность) (рис. 3). Выраженная обратная достоверная корреляционная связь была определена и между функциональным показателем бронхиальной проходимости (пиковой объемной скоростью выдоха — ПОСвд) и клиническими симптомами БА. При наличии «утренних провалов» (более низких показателях утреннего ПОСвд) счет симптомов БА был более высоким (рис. 4).

Была определена сильная обратная корреляционная зависимость между длительностью БА и функциональными показателями: длительность БА приводила к развитию более выраженных нарушений бронхиальной проходимости — чем дольше протекала БА у больных, тем более значительным было снижение проходимости бронхов среднего калибра (MEF 50) (рис. 5).

Чем больше была длительность БА, тем больше было повышено бронхиальное сопротивление, что снижало функциональные возможности больных в отсутствие проведения базисной терапии: была определена обратная достоверная корреляция между сопротивлением на уровне

центральных дыхательных путей и длительностью БА (рис. 6).

С учетом данных корреляционного анализа увеличение остаточного объема легких и формирование гиперинфляции легких, отмеченное у больных даже с легким течением БА в отсутствие базисной терапии, приводило к снижению контроля БА (рис. 7).

Нами обнаружена сильная обратная корреляционная зависимость между выраженностью бронхиальной обструкции и ГРБ. Чем ниже было значение ОФВ₁ до проведения бронхопровокационного теста с физической нагрузкой, тем значительнее снижался ОФВ₁ после теста (рис. 8).

Прием монтелукаста оказывал положительное влияние на симптомы БА, что было видно из анализа данных дневников самонаблюдения больных. К концу третьего месяца терапии достоверно уменьшились ночные, дневные симптомы БА (по дневникам самонаблюдения). Ночные симптомы уменьшились практически в два раза, прием салбутамола днем сократился почти в три раза, почти вдвое сократился общий астма-счет (рис. 9).

Пиковая скорость выдоха постоянно возрастала (как утренняя, так и вечерняя) и достоверно ($p < 0,05$) увеличилась (рис. 10) к концу третьего месяца лечения.

По результатам АСТ в исходе все пациенты набрали менее 20 баллов, в среднем 16, что соответствует отсутствию контроля

БА у них на протяжении последних четырех недель. Уже через месяц терапии Лукастом была определена небольшая, но достоверная динамика, которая увеличивалась по мере продолжения терапии (рис. 11).

Через два месяца лечения хороший контроль был достигнут у 4 пациентов (13%), в конце курса лечения у большинства больных (24 пациента, 80%) был достигнут хороший контроль БА, средний счет увеличился (свыше 20 баллов), у 6 пациентов — улучшился, но 20 баллов не достиг. В группе в целом средний балл составил 20,3 балла, т.е. контроль БА стал значительно и достоверно лучше.

Улучшение через три месяца терапии было достоверным по отношению не только к исходному показателю, но и относительно результатов после первого месяца лечения.

Динамика счета по опроснику АСQ (рис. 12) также подтверждает улучшение контроля БА (пациент оценивает контроль на протяжении последних семи дней).

Если в начале лечения пациенты отмечали разную степень выраженности ночные, утренние симптомы, одышку, некоторое ограничение дневной активности, потребность в приеме бронхолитика, то после первого месяца лечения средний счет

Продолжение на стр. 36.

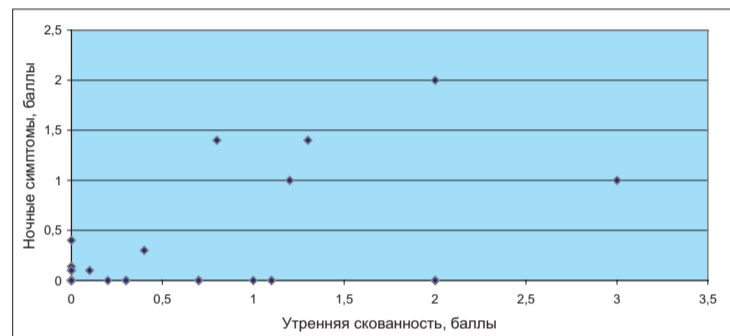


Рис. 3. Взаимосвязь выраженности утренней скованности и ночных симптомов астмы, $r = 0,50$

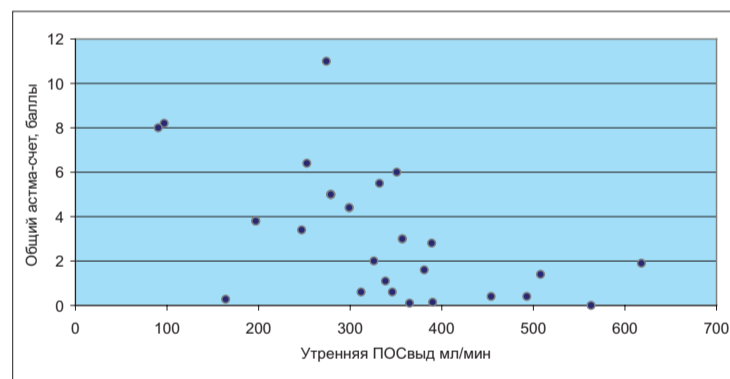


Рис. 4. Взаимосвязь утренней ПОСвд, мл/мин и общего астма-счета, $r = -0,58$

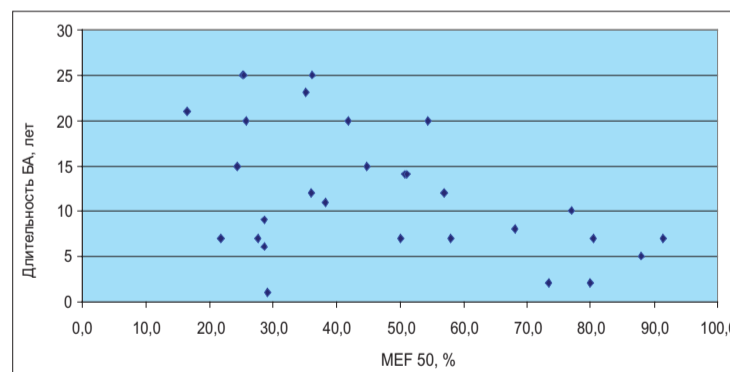


Рис. 5. Взаимосвязь MEF 50, % от должных величин и длительности БА, $r = -0,51$

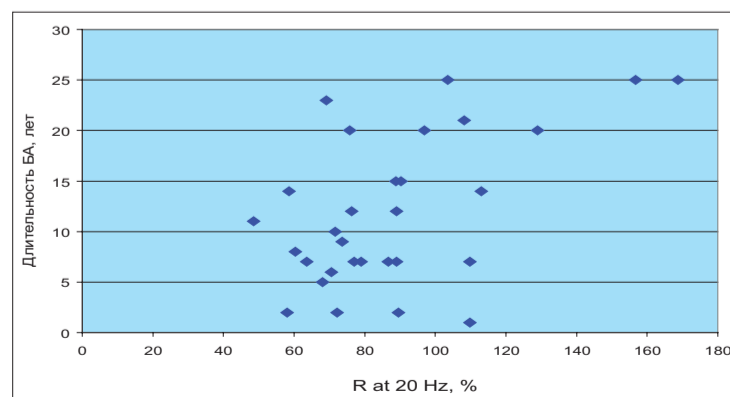


Рис. 6. Взаимосвязь показателей сопротивления на уровне центральных дыхательных путей и длительности БА, $r = 0,54$

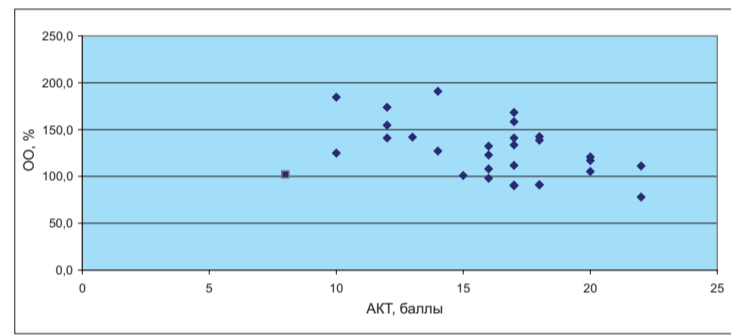


Рис. 7. Взаимосвязь остаточного объема и результатов АКТ, $r = -0,43$

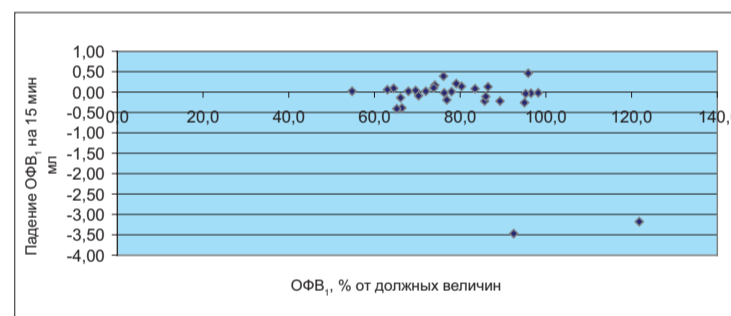


Рис. 8. Взаимосвязь исходной ОФВ₁, % от должных величин и степени падения ОФВ₁, мл на 15 минуте после пробы с физической нагрузкой, $r = -0$

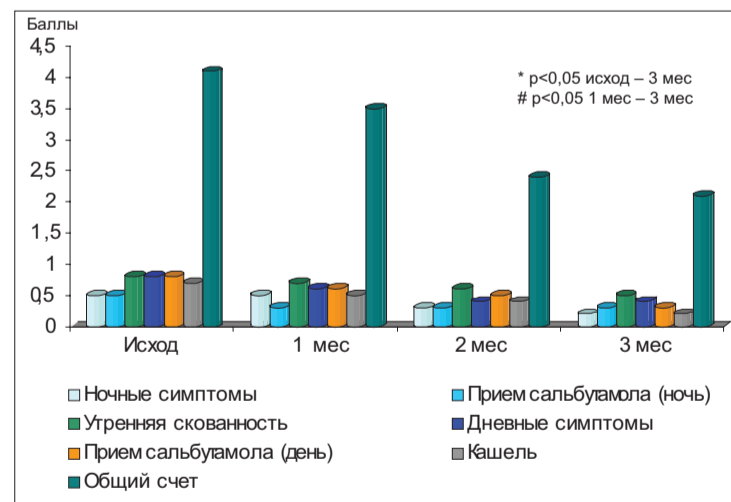


Рис. 9. Динамика клинических симптомов БА (по дневникам самонаблюдения), 3 мес терапии

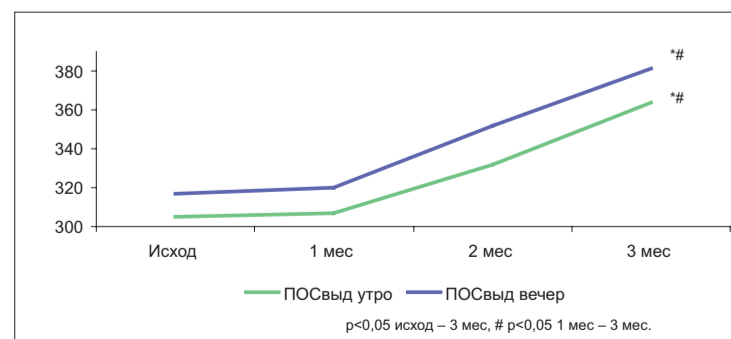


Рис. 10. Динамика ПОСвд, 3 мес терапии

Ю.И. Фещенко, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, Л.А. Яшина, д.м.н., профессор, М.А. Полянская, И.В. Зволь, И.В. Чумак, Л.А. Савельва, С.Г. Ишук, Р.М. Загребельный, ГУ «Национальный институт фтизиотриии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Результаты исследования применения модификаторов лейкотриенов у больных бронхиальной астмой

Продолжение. Начало на стр. 34.

уменьшился (но не достоверно). Через два месяца он уменьшился еще больше (достоверно относительно исходного показателя): у 5 пациентов стал в среднем 1,3 балла, по группе в целом – 1,5 балла, т.е. было достигнуто контролируемое течение (уровень 1,5 балла и менее). К концу третьего месяца средний счет уменьшился еще в большей степени, по группе в целом до 1,4 балла; менее 1,5 баллов набрали 25 больных (83%), что также указывает на улучшение контроля БА.

Улучшение клинических симптомов и контроля БА сопровождалось положительной динамикой показателей ФВД (рис. 13).

Исходно пациенты, участвующие в исследовании, имели достаточно высокие показатели ФВД – ОФВ₁ больше 80% должных. При проведении бодиплетизмографии и спирометрии была получена тенденция к улучшению большинства показателей, но статистически достоверно к концу третьего месяца терапии улучшились только резервный объем выдоха и пиковая скорость выдоха. При проведении импульсной осцилометрии было отмечено достоверное снижение до уровня нормы сопротивления на уровне центральных (R при 20 Гц) и периферических (R при 5 Гц).

ГРБ была выявлена у 12 пациентов. На рисунке 14 показано влияние монтелукаста на ГРБ.

Во время проведения теста усиление одышки отметили два человека (начиная с шестой минуты теста), одышка не была настолько выраженной, чтобы быть причиной остановки теста. Уже на пятой минуте

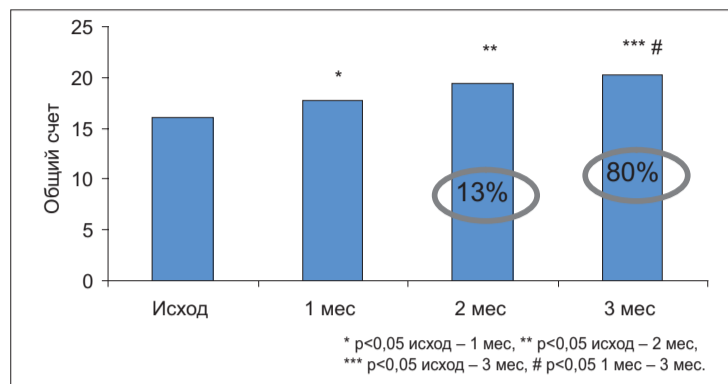


Рис. 11. Влияние монтелукаста на общий счет АСТ, 3 мес терапии

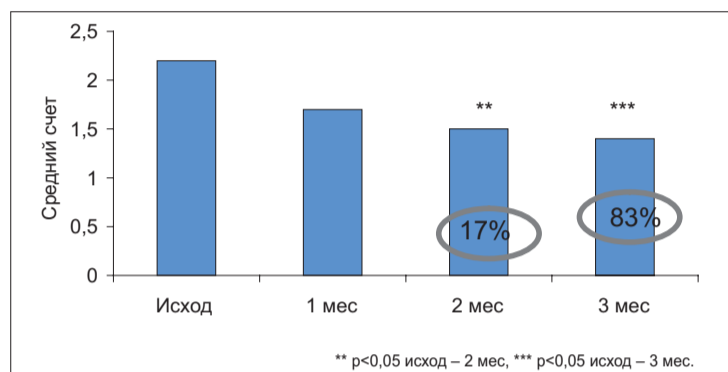


Рис. 12. Динамика общего счета АСQ

после окончания теста ОФВ₁ снизился в среднем по группе на 16%, субъективно и объективно ухудшение симптомов отмечено не было. Максимальное снижение ОФВ₁ перед началом лечения (на 19,3%) было отмечено на пятнадцатой минуте после окончания нагрузки; субъективно это проявлялось у 5 пациентов нарастанием одышки, аускультативно – появлением единичных

сухих хрипов при форсированном выдохе, у 7 – не проявилось клинически. На тридцатой минуте показатель ОФВ₁ не вернулся к исходным значениям; разница, хотя и прогрессивно сокращалась, но все равно сохранялась в пределах 9,5%; клинически одышка уменьшилась у всех, у кого она возникла; хрипы при форсированном выдохе сохранились у одного пациента.

После курса терапии с применением Лукаста ГРБ определялась уже не у всех 12 пациентов, а только у 9, и максимальное снижение составило 11,5% на десятой минуте, стремительно возвратившись к исходному уровню. На пятнадцатой минуте разница сократилась более чем вдвое; через 30 мин максимальная разница составляла 140 мл, (4,1%), то есть была в пределах воспроизводимости метода. Жалоб, аускультативных изменений определено не было.

Корреляционный анализ показал, что риск ГРБ у пациентов исследуемой группы снижился после непродолжительного курса терапии Лукастом, однако без статистической достоверности результатов.

В конце исследования была проведена субъективная оценка эффективности и переносимости лечения пациентом и врачом. Все пациенты и врач отметили улучшение, переносился препарат (по оценке пациентов и врача) хорошо. Ухудшения симптомов БА, снижения контроля, нежелательных проявлений не было ни у одного пациента.

Уменьшение симптомов БА и улучшение ее контроля сопровождалось уменьшением симптомов сопутствующей патологии верхних дыхательных путей (у тех пациентов, у которых она была определена при ЛОР-обследовании перед началом исследования). Назальные симптомы, которые отмечались у 12 (40%) пациентов, также существенно уменьшились после курса терапии монтелукастом (рис. 15).

Если в начале исследования назальные симптомы (ринит, заложенность носа, чихание) сильно беспокоили пациентов, на визуальной аналоговой шкале отметки стояли ближе к максимально выраженным симптомам (в среднем 7,8 см), то через три месяца терапии с применением монтелукаста все пациенты стали отмечать минимальные симптомы (1,4 см), а 4 пациента вообще перестали отмечать симптомы ринита.

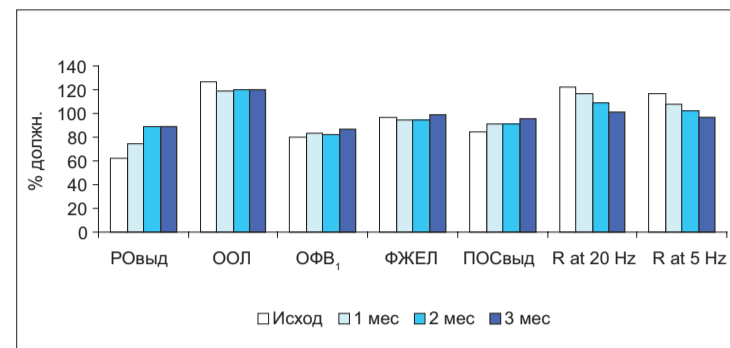


Рис. 13. Влияние монтелукаста на показатели ФВД

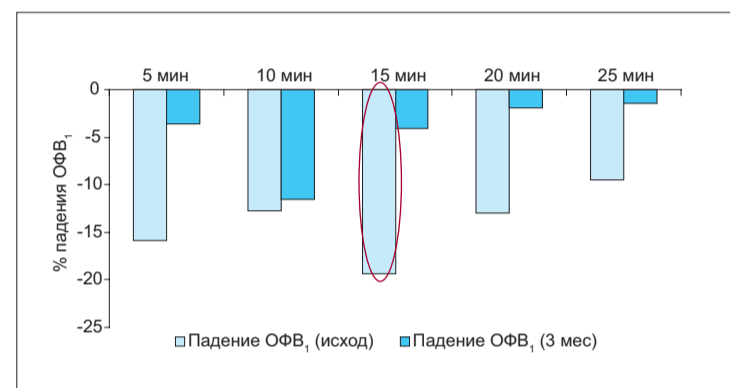


Рис. 14. Влияние монтелукаста на ГРБ



Рис. 15. Визуальная аналоговая шкала назальных симптомов: а) до лечения, б) после лечения

Выводы

Таким образом, клиничко-анамнестическая, функциональная характеристика и корреляционный анализ исследуемых показателей у стероид-наивных больных с легким течением БА указывает на целесообразность проведения противовоспалительной базисной терапии. Применение монтелукаста (Лукаст) на протяжении трех месяцев у стероид-наивных больных БА способствовало уменьшению симптомов БА, уменьшению потребности в «скоромощном» бронхолитике, улучшало контроль БА (по результатам АСТ и АСQ) и бронхиальную проходимость, снижало ГРБ (бронхопровокационный тест с физической нагрузкой) и уменьшало симптомы сопутствующего ринита. Препарат хорошо переносился больными, нежелательных проявлений отмечено не было.

Литература

1. The Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2010.pdf.
2. Leff A.R. Role of leukotrienes in bronchial hyperresponsiveness and cellular responses in airways / A.R. Leff // Am J Respir Crit Care Med. – 2000. – Vol. 161 (2 pt 2). – P. 125-132.
3. Fal A.M. Status of leukotrienes in the pathophysiology of asthma. Necessity for antileukotrienes treatment / A.M. Fal, A. Kopec // Pneumonol Alergol Pol. – 2010. – Vol. 78 (1). – P. 68-73.
4. O'Byrne P.M. Efficacy of leukotriene receptor antagonists and synthesis inhibitors in asthma / P.M. O'Byrne, G.M. Gauvreau, D.M. Murphy // Allergy Clin Immunol. – 2009. – Vol. 124(3). – P. 397-403.
5. Barnes N.C. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma / N.G. Barnes // Am J Respir Crit. – 2000. – Vol. 161. – P. 73-76.
6. Naqvi S.H.R. Role of leukotriene receptor antagonist in acute severe attack of bronchial asthma in comparison with conventional therapy / S.H.R. Naqvi, M. Rukh, F.A. Siddiqui, A.B. Rehman // Pakistan Journal of Pharmacology. – 2011. – Vol. 28. – P. 13-21.
7. Pesola G.R. The Evolving Role of Leukotriene Modifiers as First Line Therapy in Mild Chronic Asthma: Modifying the Stepped Care Approach to Asthma / G.R. Pesola. – The Internet Journal of Asthma, Allergy and Immunology. – 2002. – Vol. 2, Number 1.
8. Barnes P.J. Anti-leukotrienes: here to stay? / P.J. Barnes // Curr Opin Pharmacol. – 2003. – Vol. 3(3). – P. 257-263.

ЛУКАСТ®

Montelukast

Дышите глубже!

- ЛУКАСТ улучшает долгосрочный контроль астмы.
- ЛУКАСТ эффективный выбор для лечения обострений интермиттирующей бронхиальной астмы.
- ЛУКАСТ хорошо переносится и обладает высоким профилем безопасности.

MEGAKOM
Содружеством здоровья