

РОЛЬ БІОФЛАВОНІДІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ІЗ СУПУТНЬОЮ ХРОНІЧНОЮ ВЕНОЗНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

С. Шевчук, М. Станіславчук

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Проведено оцінку ефективності та безпечності поєднання метотрексату з біофлавоноїдами для лікування супутньої хронічної венозної недостатності у хворих на ревматичний артрит. Обстежено 108 таких хворих, термін контрольованого лікування становив 6 міс. Установлено, що призначені для корекції венозної недостатності біофлавоноїди завдяки своїм політропним властивостям сприяють підвищенню ефективності фармакотерапії та суттєво зменшують частоту побічних ефектів базисної терапії метотрексатом.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, лікування, метотрексат, біофлавоноїди, хронічна венозна недостатність

Оценены эффективность и безопасность комбинации метотрексата с биофлавоноидами для лечения хронической венозной недостаточности у больных с ревматическим артритом. Обследовано 108 таких больных, продолжительность контролируемого лечения составила 6 мес. Установлено, что включенные в комплекс лечения с целью коррекции венозной недостаточности биофлавоноиды благодаря своим политропным свойствам повышают эффективность фармакотерапии метотрексатом и уменьшают частоту его побочных эффектов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лечение, метотрексат, биофлавоноиды, хроническая венозная недостаточность

108 RA patients with associated venous insufficiency were studied to assess efficacy and safety of methotrexate and bioflavonoid combination. Follow-up treatment continued for 6 months. Administered bioflavonoid to correct venous insufficiency was found to contribute increasing pharmacotherapy efficacy and significant decreasing side effect rate of base methotrexate therapy due to its polytropic properties.

Key words: rheumatic arthritis, methotrexate, bioflavonoids, treatment, chronic venous insufficiency

Незважаючи на значні успіхи у з'ясуванні багатьох ланок патогенезу ревматоїдного артриту (РА) та розробку на цій основі нових лікарських засобів (протицитокінових препаратів – інфліксимабу, етанерцепту, анакінру), ефективна та безпечна терапія цього захворювання досі не розроблена [1–3]. З великими труднощами стикається практичний лікар у випадку поєднання РА з іншими захворюваннями, особливо судинними, коли набряковий синдром судинного генезу доповнює запальний набряк синовіту та периаартриту. За таких умов ускладнюється лікування обох захворювань, що вимагає особливих підходів до терапевтичної тактики та контролю за її ефективністю і безпечністю. Хронічна венозна недостатність (ХВН) – судинна патологія, що найчастіше поєднується з РА [1].

Біофлавоноїди – діосмін (450 мг) і гесперидин (50 мг) – мають антиоксидантні, цито- та ангіопротекторні властивості [5, 6]. Такі властивості біофлавоноїдів (БФ) обумовлюють їх потенційну перспективність не лише в лікуванні ХВН, але й у терапії основного захворювання.

Метою пропонованого дослідження була оцінка ефективності та безпечності застосування БФ у хворих на ревматоїдний артрит із супутньою хронічною венозною недостатністю.

Матеріали та методи дослідження

Відповідно до мети дослідження було обстежено 108 хворих на РА. Діагноз РА встановлювали на основі діагностичних критеріїв Американської колегії ревматологів [7]. Усі хворі отримували базисну терапію метотрексатом (7,5–12,5 мг/тиж). У 35 пацієнтів, у яких РА поєднувався з різного ступеня ХВН, до лікування включали комплекс біофлавоноїдів (основна група). Контролем служили 73 хворих переважно без венозної недостатності, яким БФ призначали. Обидві групи були репрезентативні за віком, статтю, давністю основного захворювання та його важкістю.

У обстежених хворих супутня хронічна венозна недостатність виникла внаслідок варикозного розширення вен і посттромбофлебітичного синдрому, виявлялася набряками на ступнях та гомілках, больовим синдромом розпираючого характеру, піг-

ментацією шкіри та трофічними розладами. Ефективність лікування контролювали за динамікою індексу Річі, тривалості вранішньої скутості, кількості болючих і набряклих суглобів. Окрім цього, в динаміці оцінювали загальну активність ревматоїдного артриту за шкалою активності (Disease Activity Score, DAS), як описано Van der Heijde D.M. та співавт. [8]. Функціональний стан хворих визначали за опитувальником стану здоров'я (Health Assessment Questionnaire; HAQ) [9].

Респондерів і нонреспондерів стосовно лікування встановлювали відповідно до критеріїв Американської колегії ревматологів [10], для чого визначали динаміку кількості болючих і набряклих суглобів, загального стану здоров'я за оцінкою пацієнта, лікаря та показників запалення (ШОЕ чи С-реактивного протеїну). У разі їх зменшення на 20% і більше хворого вважали респондером. Стан здоров'я оцінювали лікар і хворий за візуальною аналоговою шкалою (100 мм), де 0 – найкращий стан здоров'я, 100 – найгірший можливий. Упродовж лікування реєстру-

вали побічні ефекти як клінічно, так і шляхом моніторингу трансаміназ, білірубину та картини крові.

Строк спостереження склав 6 міс. Контрольні показники реєстрували до початку лікування і через 1, 2 та 6 міс.

Результати дослідження та їх обговорення

Оскільки протягом 1-го місяця фармакотерапії через побічні ефекти частина хворих не змогла продовжити призначене лікування, в таблицях наведено показники лише тих пацієнтів, які закінчили 6-місячний курс терапії.

Як видно з даних, наведених у табл. 1, позитивна динаміка основних клінічних проявів РА мала місце у хворих обох груп. Зокрема, індекс Річі зазнавав достовірних змін уже через 1 міс лікування. Так, якщо у хворих, які отримували метотрексат, індекс Річі знизився на 14,6±1,39%, то поєднання метотрексату з БФ сприяло зниженню цього індексу на 18,0±1,12%. Під час обстеження хворих через 2 міс зареєстровано подальше зменшення індексу Річі в обох досліджуваних

групах. У пацієнтів, що в якості базисного препарату вживали лише метотрексат, як і через місяць після початку лікування, індекс Річі змінився найменше – на 22,6%. Динаміка останнього у хворих, які отримували комбінацію метотрексату з комплексом БФ, була практично однаковою і склала 24,3%.

Через 6 міс лікування динаміка клінічних проявів РА за індексом Річі була такою: у пацієнтів з монотерапією метотрексатом зниження індексу Річі склало 25,7%; у осіб, що отримували метотрексат та БФ, – 29,6%.

Аналогічною була і динаміка тривалості вранішньої скутості. До початку лікування в обох групах пацієнтів вона тривала більше години. Хворі, що отримували монотерапію метотрексатом, мали середню тривалість вранішньої скутості 63,5±3,49 хв, у осіб, які лікувалися комбінацією метотрексату з БФ, вона склала 69,6±7,33 хв. Через 1 міс лікування зниження цього показника в групі хворих, які вживали метотрексат, відбулося всього на 15,4%, тоді як у групі пацієнтів, що отримували ком-

бінацію БФ, – на 16,1%. Аналогічні відмінності в динаміці вранішньої скутості між цими групами зберігалися через 2 і 6 міс лікування.

Основні компоненти терапії хворих на РА – кількість болючих і набряклих суглобів – під впливом лікування змінювалися, причому через 1 міс достовірно знижувалась кількість болючих суглобів лише у хворих, які отримували метотрексат. Після 2-го місяця спостерігали певне врівноваження терапевтичного ефекту в досліджуваних групах. У пацієнтів, які вживали лише метотрексат, цей показник змінився всього на 21,1±2,61%. Динаміка загальної кількості болючих суглобів у осіб, які лікувалися метотрексатом з БФ, склала 20,7±3,68%. Таке співвідношення спостерігали і через 6 міс лікування. Щодо кількості набряклих суглобів, то через 1 міс лікування в жодній групі не зареєстровано достовірного їх зменшення. Через 2 міс фармакотерапії динаміка кількості набряклих суглобів у хворих, які лікувалися комбінацією метотрексату з БФ, була на рівні 21,3±2,39%. Використання лише метотрексату для базисної терапії РА супроводжувалося мінімальною (17,9±2,34%) динамікою аналізованого показника.

Під час обстеження пацієнтів через 6 міс лікування виявилось, що позитивна динаміка кількості набряклих суглобів під впливом фармакотерапії у групі хворих, які лікувалися метотрексатом з БФ, дорівнювала 25,4±2,59%. Динаміка кількості набряклих суглобів у пацієнтів, що в якості базисної терапії вживали лише метотрексат, як і в термін 1 та 2 міс, була нижчою (22,0±1,98%), хоча відносно стану до лікування динаміка була достовірно позитивною.

Загальний показник активності РА (DAS) протягом 1-го місяця лікування зменшувався достовірно в обох досліджуваних групах, однак швидкість зниження була різною. Якщо в групі хворих, які отримували метотрексат, зменшення показника активності склало 8,76±0,78%, то у осіб, яким до комплексу лікування включали БФ, активність РА зменшилася, за DAS, на 9,74±1,16%. Через 2 міс лікування спостерігали зменшення загального показника активності в обох досліджуваних групах. На кінець спостереження – через 6 міс – загальна активність захворювання в контрольній групі знизилась на

Таблиця 1

Динаміка стану хворих на РА за індексом Річі, тривалістю вранішньої скутості, кількістю болючих і набряклих суглобів, DAS та HAQ в процесі фармакотерапії (M±m)

Строк дослідження	Метотрексат, n=67	Метотрексат+БФ, n=34
<i>Індекс Річі</i>		
До лікування	31,9±1,18	30,4±1,57
Через 1 міс	27,1±1,03*	24,9±1,33*
-"- 2 міс	24,7±1,00*	23,0±1,36*
-"- 6 міс	23,7±0,96*	21,4±1,23*
<i>Вранішня скутість, хвилини</i>		
До лікування	63,5±3,49	69,6±7,33
Через 1 міс	53,7±3,15	58,4±6,45
-"- 2 міс	49,0±3,00*	52,4±5,75
-"- 6 міс	46,6±2,84*	47,9±5,37*
<i>Кількість болючих суглобів</i>		
До лікування	23,2±1,10	20,9±1,27
Через 1 міс	19,6±0,93*	17,5±1,14
-"- 2 міс	17,9±0,93*	16,1±1,14*
-"- 6 міс	17,1±0,84*	15,9±1,23*
<i>Кількість набряклих суглобів</i>		
До лікування	9,13±0,60	8,53±0,88
Через 1 міс	7,91±0,54	7,06±0,73
-"- 2 міс	7,52±0,58	6,53±0,63
-"- 6 міс	7,01±0,49*	6,15±0,54*
<i>DAS, у.о.</i>		
До лікування	4,70±0,10	4,54±0,14
Через 1 міс	4,29±0,10*	4,08±0,13*
-"- 2 міс	4,08±0,10*	3,87±0,12*
-"- 6 міс	3,98±0,09*	3,77±0,13*
<i>HAQ</i>		
До лікування	1,70±0,05	1,72±0,08
Через 1 міс	1,40±0,05*	1,36±0,06*
-"- 2 міс	1,27±0,05*	1,15±0,06*
-"- 6 міс	1,16±0,04*	1,01±0,05*

* – вірогідні відмінності порівняно зі станом до лікування



14,8±1,35%, а в групі «метотрексат+БФ» – на 16,0±2,10%.

Функціональна здатність хворих на РА, оцінені нами за стандартизованим валідним опитувальником стану здоров'я – HAQ, в динаміці показала поступове зменшення втрати функцій за всіма вісьмома шкалами цього опитувальника. Вже через місяць терапії у хворих обох груп зниження було достовірне, з максимальною відносною динамікою через 6 міс в групі "метотрексат+БФ", в якій у цей строк динаміка HAQ склала 39,2±2,78 при 30,6±2,29 у пацієнтів, які отримували монотерапію метотрексатом.

Інтегральний показник ефективності лікування – кількість респондерів, які відповідають критеріям ACR20 та ACR50, – є досить чутливим маркером, що його використовують

під час порівняльних досліджень. У проведеному спостереженні проаналізували, яка кількість респондерів була в групах у різні строки лікування. Встановлено (табл. 2), що через місяць лікування метотрексатом лише 19,4% хворих відповідали критеріям ACR20. Включення до комплексу лікування БФ протягом місяця сприяло збільшенню відсотка респондерів. Кількість пацієнтів, що зреагували на терапію, склала 26,4%. Через 2 міс лікування кількість респондерів збільшилася в обох групах. Серед пацієнтів з монотерапією метотрексатом таких стало 31,3%, тоді як додаткове призначення до метотрексату БФ призвело до збільшення цієї кількості до 38,9%. Під час останнього (в межах дослідження) обстеження хворих на РА встановлено, що наполовину збільшилась кількість

респондерів під впливом лікування метотрексатом з БФ. У групі хворих, які отримували монотерапію метотрексатом, кількість пацієнтів, що відповідали критеріям ACR20, склала 38,8%. У процесі проведеної фармакотерапії критеріям ACR50 через місяць лікування не відповідав жоден хворий з досліджуваних груп. Приблизно однаковим був відсоток осіб, що відповідали критеріям ACR50 через 2 міс лікування. Через 6 міс у групі пацієнтів, які отримували комбінацію метотрексату з БФ і відповідали критеріям ACR-50, було вдвічі більше хворих (11,8 проти 6,0% в групі метотрексату).

Під час аналізу побічних ефектів різних схем лікування хворих на РА виявлено (табл. 3), що диспептичні явища (нудота, діарея) та зростання активності трансаміназ були найчастішими побічними ефектами в досліджуваних хворих. Так, навіть на 1-му місяці лікування метотрексатом нудота турбувала 8,2% пацієнтів, а через 6 міс кількість таких хворих збільшилась удвічі. В той самий час призначення БФ сприяло вірогідному зменшенню частоти нудоти, спричиненої метотрексатом, протягом усього терміну спостереження. У жодного з досліджуваних хворих нудота не супроводжувалась блюванням.

Частоту діареї у хворих, які вживали метотрексат, у 1-й місяць лікування реєстрували в 5,5%, а через 6 міс – приблизно у 15% хворих. Застосування БФ сприяло вірогідному зменшенню частоти проносу, індукованого метотрексатом, – через 6 міс терапії хворих з діареєю було майже в 3 рази менше порівняно з групою пацієнтів, що отримували лише метотрексат.

Алопецію реєстрували у 6,8% хворих, які протягом 6 міс отримували метотрексат. У той самий час лише 1 пацієнт (2,8%) з групи «метотрексат+БФ» скаржився на значне випадання волосся, однак ця різниця була статистично невірогідною.

Артеріальна гіпертензія була досить рідкісним побічним ефектом у обстежених хворих. У групі «метотрексат+БФ» мала місце тенденція до зменшення частоти артеріальної гіпертензії.

Протягом усього 6-місячного терміну лікування не було виявлено вірогідної різниці між частотою висипу у хворих, які отримували метотрексат або комбінацію метотрексату і БФ: частота екзантеми коливалася в межах 2,5–2,8%.

Таблиця 2

Ефективність фармакотерапії хворих на РА за критеріями ACR20 та ACR50 (M±m)

Строк дослідження	Метотрексат, n=67	Метотрексат+ БФ, n=34
ACR20		
Через 1 міс	13 (19,4%)	9 (26,4%)
"-" 2 міс	21 (31,3%)	14 (41,1%)
"-" 6 міс	26 (38,8%)	17 (50,0%)
ACR50		
Через 1 міс	0	0
"-" 2 міс	3 (4,5%)	2 (5,9%)
"-" 6 міс	4 (6,0%)	4 (11,8%)

* – вірогідні відмінності порівняно з групою "метотрексат". Значення ACR20 та ACR50 розраховували з урахуванням відповідної динаміки п'яти показників (кількості болючих та набряклих суглобів, оцінки хворим стану здоров'я, ВАШ болю та ШОЕ).

Таблиця 3

Частота побічних ефектів і відміни лікування у пацієнтів з РА в процесі фармакотерапії

Побічні ефекти	Строк лікування, міс	Групи пацієнтів залежно від лікування			
		Метотрексат, n=73		Метотрексат+БФ, n=35	
		абс.	%	абс.	%
Нудота	1	6	8,2	0	0*
	2	10	13,7	1	2,8*
	6	12	16,4	2	5,7*
Діарея	1	4	5,5	1	2,8
	2	10	13,7	2	5,7
	6	11	15,1	2	5,7*
Алопеція	1	0	0	0	0
	2	1	1,4	1	2,8
	6	5	6,8	1	2,8
Гіпертензія	1	0	0	1	2,8
	2	2	2,7	1	2,8
	6	3	4,1	1	2,8
Висипка	1	1	1,4	1	2,8
	2	2	2,7	1	2,8
	6	2	2,7	1	2,8
Високий рівень печінкових ферментів	1	2	2,7	0	0*
	2	6	8,2	1	2,8
	6	11	15,1	2	5,7*
Відміна лікування	1	4	5,5	0	0*
	2	6	8,2	1	2,8

* – вірогідні відмінності порівняно з групою "метотрексат".

Таблиця 4

Динаміка активності аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази сироватки крові в процесі фармакотерапії хворих на ревматоїдний артрит (M±m)

Показники сироватки крові, одиниці активності	Контроль, n=43	Хворі на РА			
		До лікування	Через 1 міс	Через 2 міс	Через 6 міс
<i>Метотрексат, n=67</i>					
АлАТ	0,44±0,038	0,50±0,022	0,55±0,021	0,57±0,026	0,62±0,035*
АсАТ	0,33±0,026	0,38±0,021	0,42±0,022	0,44±0,023	0,51±0,021*
<i>Метотрексат+БФ, n=34</i>					
АлАТ	0,44±0,038	0,47±0,028	0,51±0,026	0,53±0,020	0,55±0,029
АсАТ	0,33±0,026	0,35±0,025	0,38±0,025	0,40±0,021	0,41±0,025

* – вірогідні відмінності щодо значень показників до початку лікування.

Підвищення активності трансаміназ уже на 1-му місяці лікування було зареєстровано у 2,7% хворих, які отримували метотрексат. У подальшому кількість пацієнтів із аберантними значеннями АЛТ та АСТ зростала і на кінець 6-місячного терміну лікування становила приблизно 15% у даній групі. Застосування БФ значною мірою запобігало гепатотоксичній дії метотрексату. Так, після 1-го місяця лікування в групі «метотрексат+БФ» не було виявлено жодного випадку підвищення активності трансаміназ у крові, а наприкінці 6-місячного терміну терапії кількість таких хворих була вірогідно меншою, ніж у групі порівняння, і становила 5,7%.

Загалом протягом 1-го місяця дослідження побічні ефекти стали причиною припинення лікування у 5,5% хворих, що отримували метотрексат, протягом 2-го – у 8,2%. Застосування БФ дало змогу суттєво знизити цей показник. Так, лише 1 хворий з даної групи припинив лікування через 2 міс після початку дослідження.

Початковий рівень трансаміназ у хворих на РА й обстежених здорових осіб вірогідно не відрізнявся (табл. 4). У хворих, які вживали метотрексат, намітилась тенденція до зростання активності ферментів ци-

толізу протягом 1-го та 2-го місяців лікування, а наприкінці 6-го місяця різниця між показниками стала вірогідною.

У групі хворих, які, крім метотрексату, отримували БФ, не було виявлено вірогідного зростання активності АлАт та АсАТ, що свідчить про захисну дію біофлавоноїдів.

Вміст загального білірубину у хворих на РА, які протягом 6 міс вживали метотрексат, вірогідно зріс, переважно за рахунок некон'югованої фракції, відповідно на 26 і 25% (табл. 5). У групі хворих, які отримували метотрексат і БФ, не було зареєстровано вірогідних змін у динаміці рівня білірубину.

Таким чином, призначений для корекції венозної недостатності комплекс біофлавоноїдів, очевидно завдяки своїм політропним властивостям, виявляв відчутний протекторний ефект. У разі його комбінації з метотрексатом частота гіперферментемії знизилася більше ніж у 2,5 рази, відміни лікування – в 2,9 рази, діареї в 2,5 рази. Отримані дані переконливо засвідчують доцільність включення до комплексу лікування хворих на РА із супутньою венозною недостатністю біофлавоноїдів, особливо у разі проведення базисної терапії метотрексатом.

Таблиця 5

Динаміка вмісту білірубину в процесі фармакотерапії хворих на ревматоїдний артрит (M±m)

Показники сироватки крові, мкмоль/л	Контроль, n=43	Хворі на РА		
		До лікування	Через 1 міс	Через 6 міс
<i>Метотрексат, n=67</i>				
Білірубін загальний	13,3±0,66	14,5±0,63	16,4±0,88	18,3±0,96*
Білірубін прямий	3,21±0,39	3,32±0,26	3,95±0,28	4,41±0,38
Білірубін непрямої	11,1±0,43	11,1±0,43	12,4±0,69	13,9±0,64*
<i>Метотрексат+БФ, n=34</i>				
Білірубін загальний	13,3±0,66	14,1±0,73	15,2±0,51	16,1±0,96
Білірубін прямий	3,21±0,39	3,21±0,27	3,34±0,34	3,91±0,28
Білірубін непрямої	11,1±0,43	10,9±0,53	11,8±0,32	11,7±0,93

* – вірогідні відмінності щодо значень показників до початку лікування;

– вірогідні відмінності стосовно групи "метотрексат".

Висновки

Включення до комплексу лікування хворих на РА із супутньою судинною недостатністю БФ у дозі 1 000 мг/добу впродовж 6 міс сприяє не лише корекції клінічних проявів хронічної венозної недостатності, але й дає змогу підвищити ефективність лікування суглобового синдрому, збільшуючи кількість респондерів, за критеріями ACR20, до 50,0%, і суттєво зменшити частоту побічних ефектів базисної терапії метотрексатом.

Література

1. *Bresniban B.* Preventing joint damage as the best measure of biologic drug therapy // *J. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29 (Suppl 65). – P. 39–43.
2. *Cohen S., Hurd E., Cusb J., Schiff M., Weinblatt M.E., Moreland L.W. et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46 (3). – P. 614–624.
3. *Lipsky P.E., Van der Heijde DMFM, St-Clair E.W., Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al.* Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1594–1602.
4. *Чернуха Л.М.* Синдром хронической лимфовенозной недостаточности нижних конечностей. Современный взгляд на проблему // *Клін. хірургія.* – 2002. – № 4. – С. 15–23.
5. *Mantbey J.* Biological properties of flavonoids pertaining to inflammation // *Microcirculation.* – 2000. – Vol. 7 (6) (Pt 2). – P. 29–34.
6. *Russo A., Acquaviva R., Campisi A., Sorrenti V., Di Giacomo C., Virgata G. et al.* Bioflavonoids as antiradicals, antioxidants and DNA cleavage protectors // *Cell Biol Toxicol.* – 2000. – Vol. 16 (2). – P. 91–98.
7. *Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., McShane D.J., Fries J.F., Cooper N.S. et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1988. – Vol. 31. – P. 315–324.
8. *Van der Heijde D.M., Jacobs J.W.* The original 'DAS' and the 'DAS28' are not interchangeable: comment on the articles by Prevoo et al. // *Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol. 41. – P. 942–943.
9. *Fries J.F., Spitz P., Kraines R.G., Holman H.R.* Measurement of patient outcome in arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1980. – Vol. 23. – P. 137–145.
10. *Felson D.T., Anderson J.J., Boers M., Bombardier C., Furst D., Goldsmith C. et al.* American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1995. – Vol. 38. – P. 727–735.
11. *Amiel M., Barbe R.* Study of the pharmacodynamic activity of daflon 500 mg // *Ann. Cardiol. Angeiol.* – 1998. – Vol. 47, № 3. – P. 185–188.

2020 · 02 · 28 09:11