



ГОРОДСКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА №52

Гипокоагуляция, что делать?

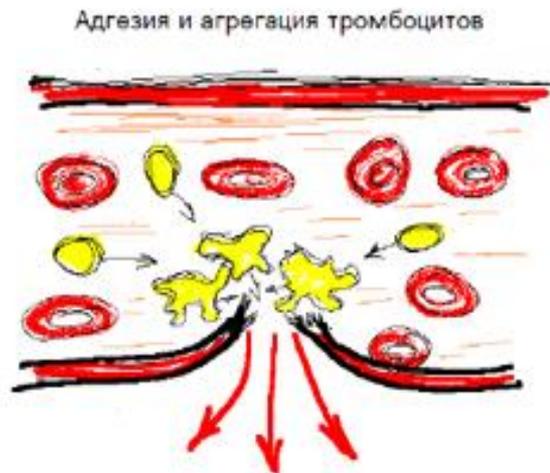
Яцков К.В.

Москва 2016

Система гемостаза — это биологическая система в организме, функция которой заключается в сохранении жидкого состояния крови, остановке кровотечений при повреждениях стенок сосудов и растворении тромбов, выполнивших свою функцию.

Этапы гемостаза

- Первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз:
 - Вазоконстрикция
 - Адгезия тромбоцитов
 - Агрегация тромбоцитов



Этапы гемостаза

- Первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз:
 - Вазоконстрикция
 - Адгезия тромбоцитов
 - Агрегация тромбоцитов
- Вторичный (коагуляционный) гемостаз
 - Активизация плазменных факторов свертывания
 - Образование фибрина

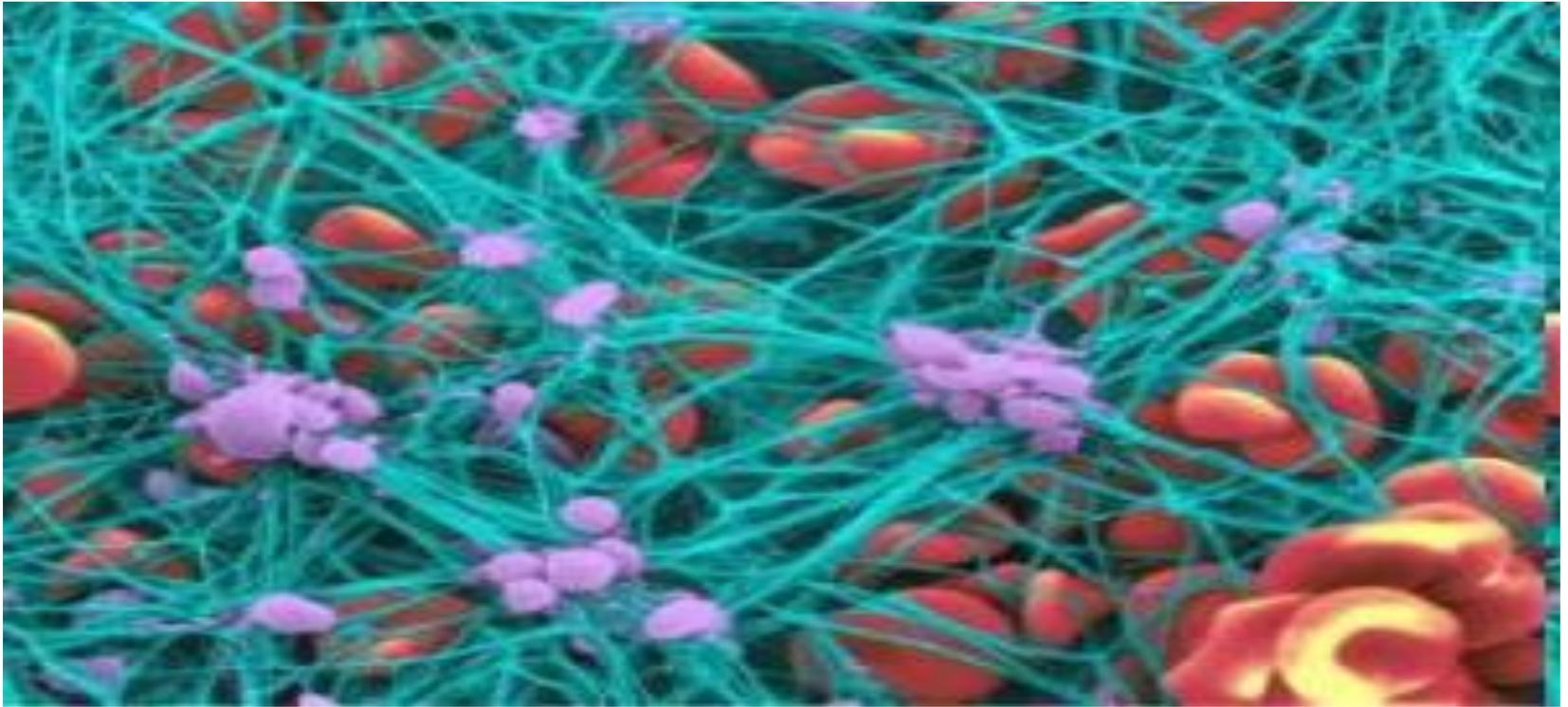
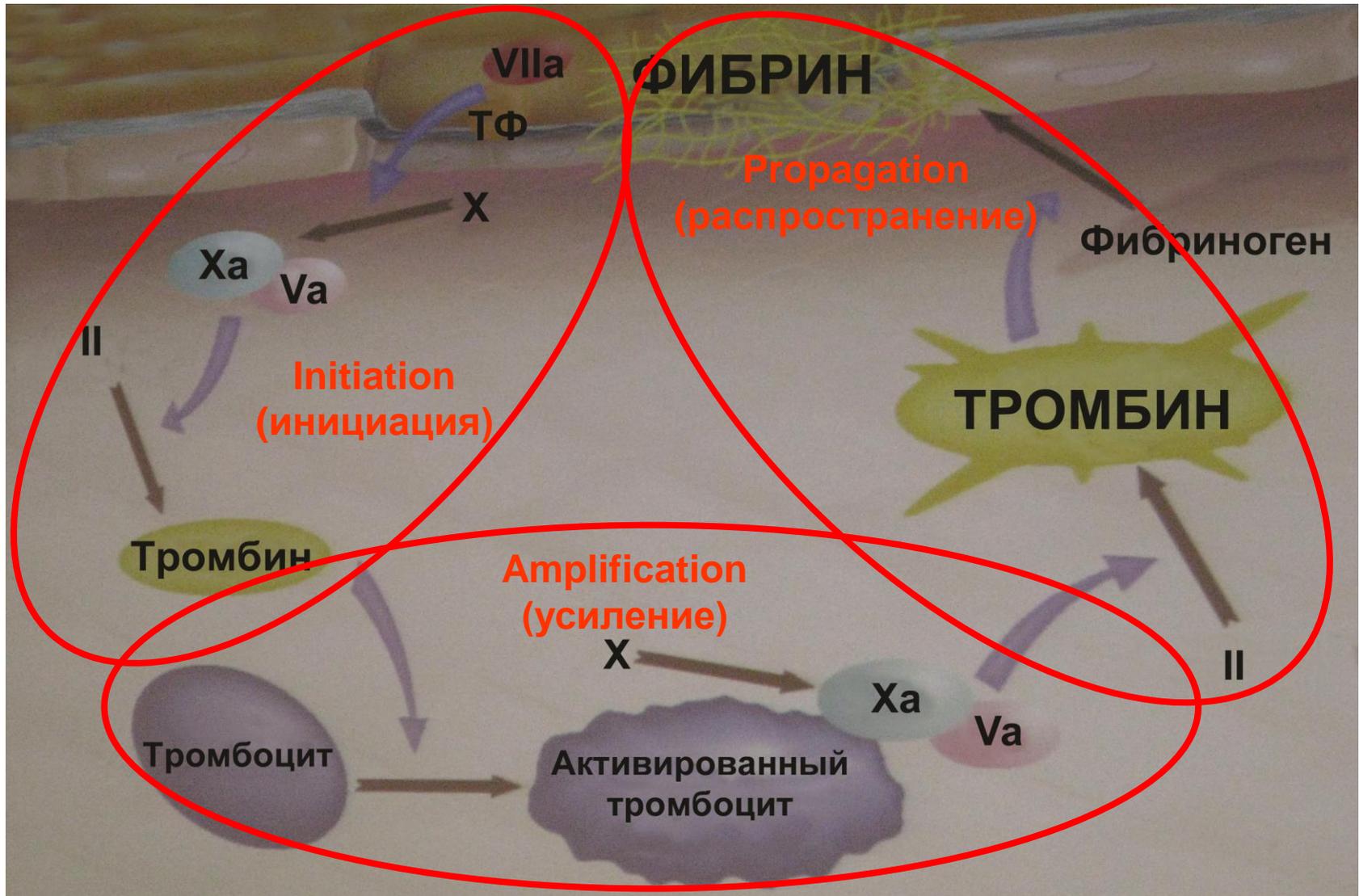


Фото фибриновой сетки, сделанная с помощью спектрального электронного микроскопа.

Этапы гемостаза

- Первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз:
 - Вазоконстрикция
 - Адгезия тромбоцитов
 - Агрегация тромбоцитов
- Вторичный (коагуляционный) гемостаз
 - Активизация плазменных факторов свертывания
 - Образование фибрина
- Противосвертывающая и фибринолиз
 - Активизация факторов фибринолиза
 - Лизис кровяного сгустка
 - Естественные антикоагулянты

Клеточная (cell-base) модель свертывания крови



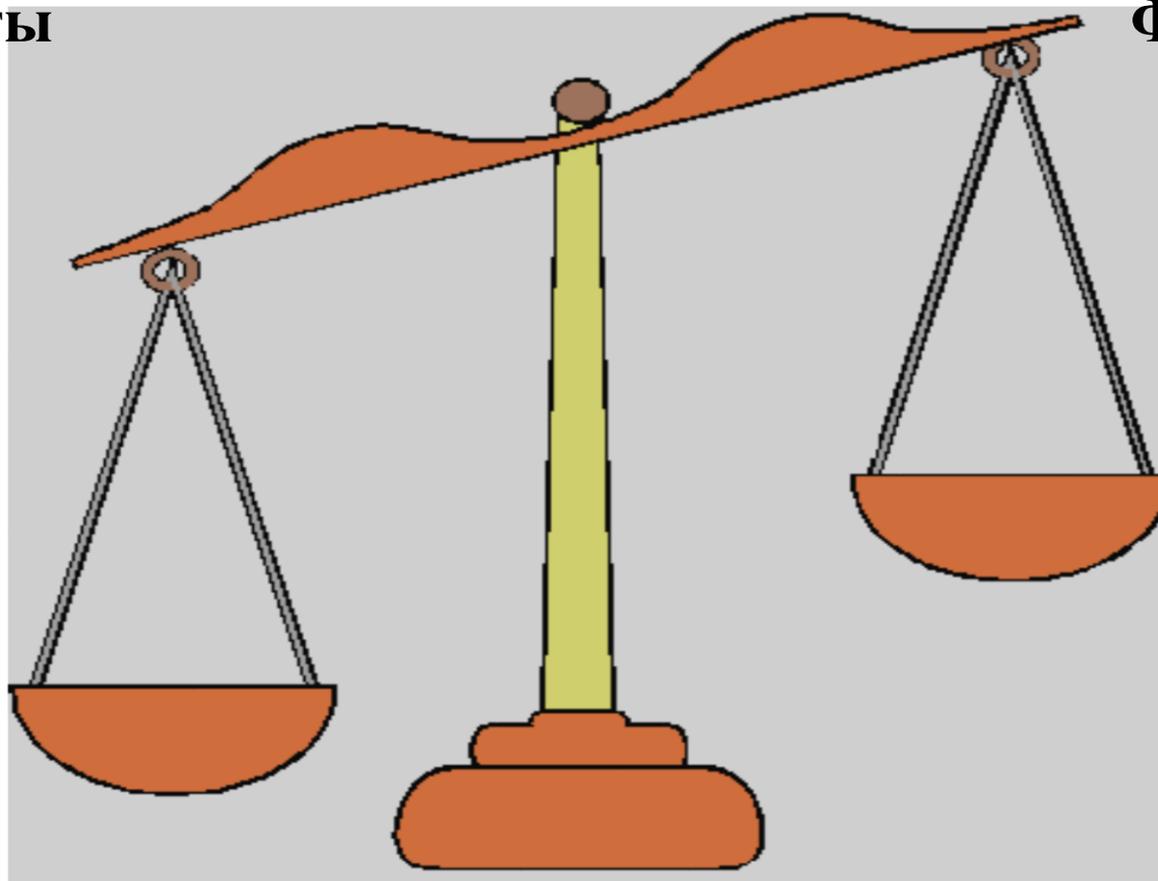
Система гемостаза

Коагуляционный каскад

Тромбоциты

Антикоагулянты

Фибринолиз

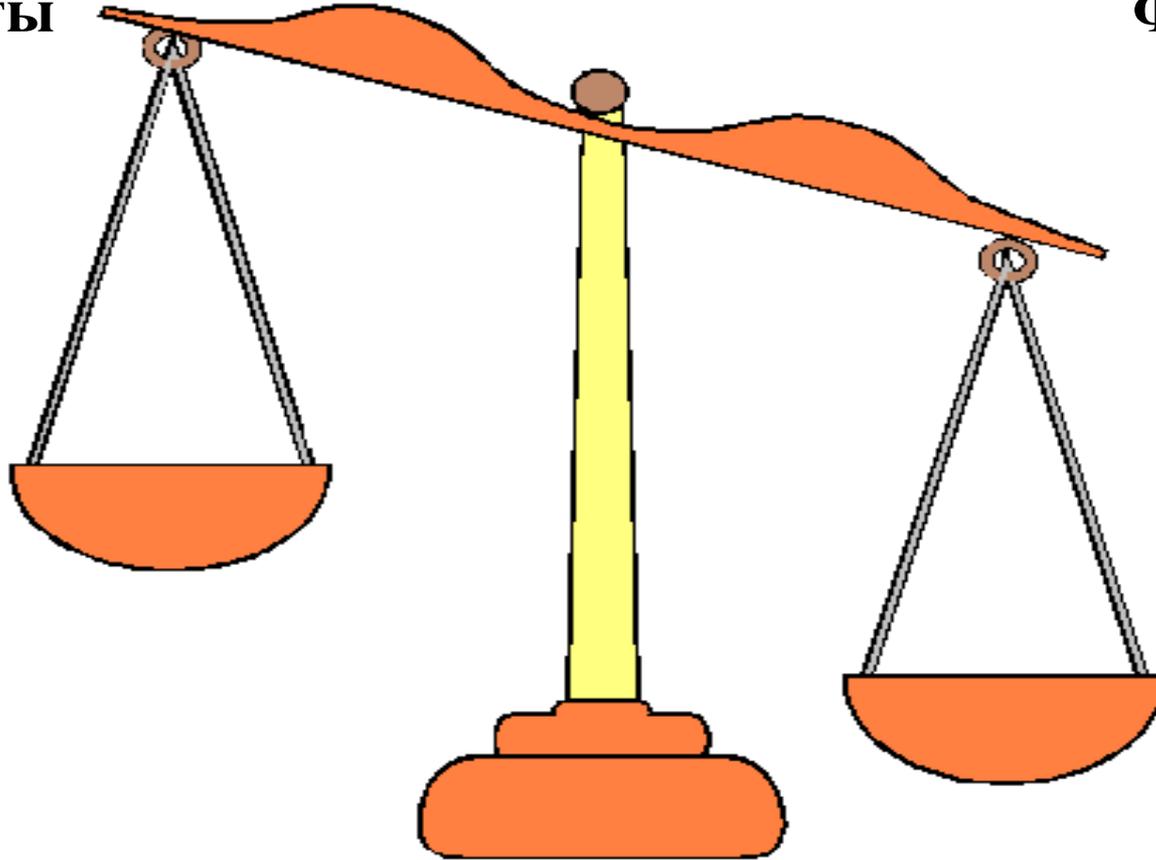


Гиперкоагуляция

Система гемостаза

Коагуляционный каскад
Тромбоциты

Антикоагулянты
Фибринолиз



Гипокоагуляция

Диагностика состояния гемостаза

1. Анамнез

- Проявления кровотоочивости (спонтанные кровотечения, кровотечения из нескольких источников, кровотечение при удалении зубов и т.д.)
- Семейный анамнез может указывать на наследственное заболевание
- Хронических заболевания (болезни печени, нарушение всасывания, ВИЧ-инфекция и д.р.)
- Лекарственные средства (дезагреганты, НПВС, антикоагулянты, пероральные контрацептивы, антибиотики и д.р.)

Диагностика состояния гемостаза

- 1. Анамнез**
- 2. Клинические проявления**

Типы кровоточивости (З.С. Баркаган, 1975)

- **Петехиально-пятнистый:** симметричный характер, на конечностях, в местах большей травматизации;





Типы кровоточивости (З.С. Баркаган, 1975)

- Петехиально-пятнистый;
- Гематомный: массивные подкожные, подапоневротические кровоизлияния, гемартрозы;



Типы кровотоочивости (З.С. Баркаган, 1975)

- Петехиально-пятнистый;
- Гематомный;
- Смешанный: характеризуется сочетанием петехиально-пятнистой кровотоочивости с появлением отдельных больших гематом;



Типы кровоточивости (З.С. Баркаган, 1975)

- Петехиально-пятнистый;
- Гематомный;
- Смешанный;
- **Васкулитно-пурпурный:** характеризуется геморрагиями в виде сыпи или эритемы (на воспалительной основе);
- **Ангиоматозный:** наблюдается при телеангиэктазах, ангиомах, артериовенозных шунтах, характеризуется упорными строго локализованными и привязанными к локальной сосудистой патологии геморрагиями.



Диагностика состояния гемостаза

- 1. Анамнез**
- 2. Клинические проявления**
- 3. Лабораторные исследования**

Методы оценки гемостаза

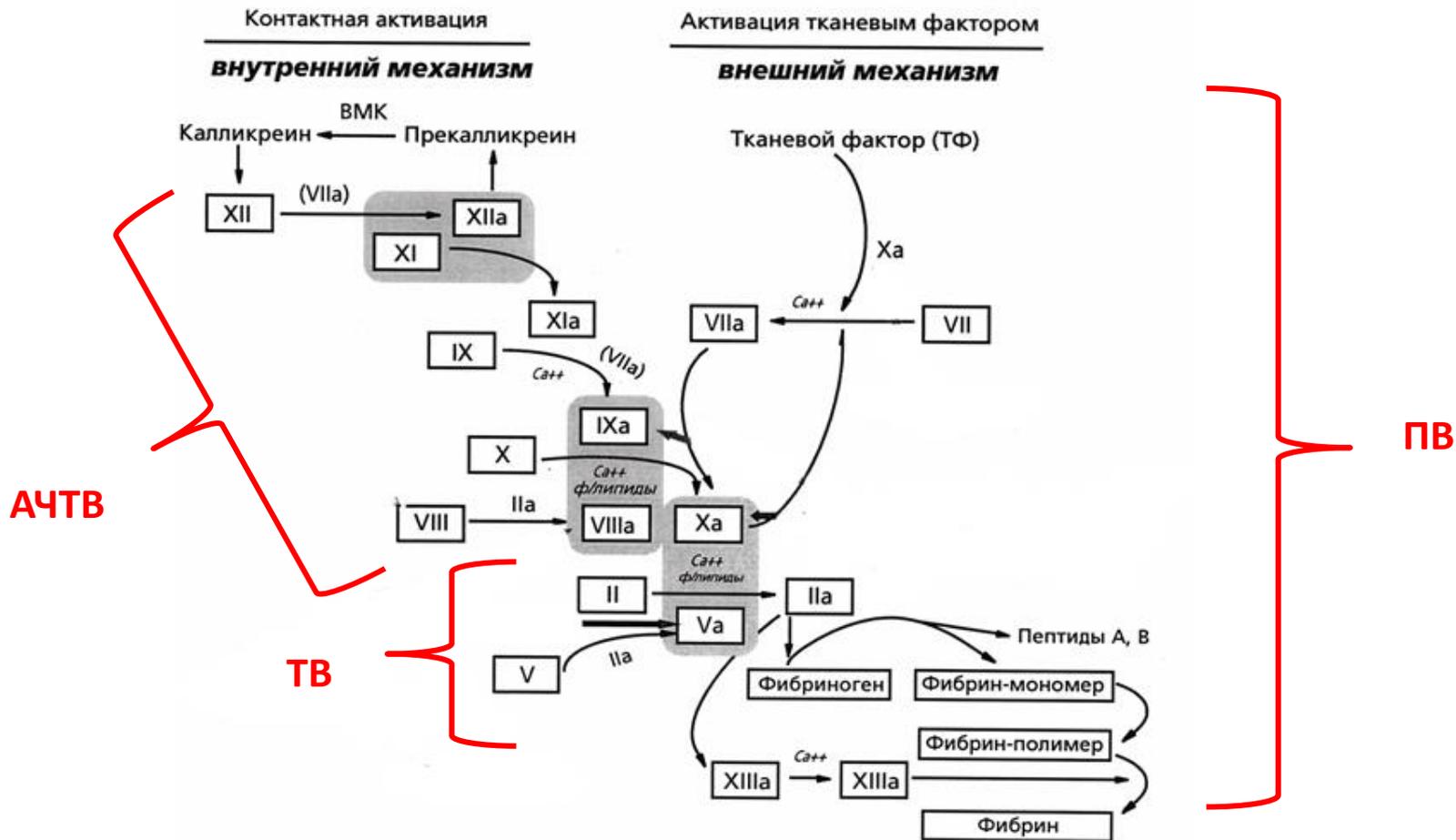
Локальные тесты

- Хронометрические показатели коагулограммы (АЧТВ, протромбин по Квику, МНО, Тромбиновое время, фибриноген по Клаусу)
- Факторы свертывания
- Активность фибринолиза
- Количество тромбоцитов
- Противосвертывающие механизмы
- Агрегация тромбоцитов

Интегральные методы

- Время свертывания крови по Ли и Уайту
- Тромбоэластография
- Тест генерации тромбина
- Динамика объемного роста сгустка
- SONOCLOT

Хронометрические показатели коагулограммы



Показания коагуляционных тестов при дефиците факторов свертывания (З.С. Баркаган 1988г.)

Дефицитные факторы	Замедление свертывания		
	АЧТВ	ПВ	ТВ
XII*	+	-	-
XI	+	-	-
Прекалликреин*	+	-	-
ВМ кининоген*	+	-	-
IX	+	-	-
VIII	+	-	-
Ф Виллебранда	часто +	-	-
VII	-	+	-
V	+	+	-
X	+	+	-
II*	+	+	-
I	+	+	+
XIII*	-	-	-
Гепарин	+	+	+
Кумарины	+	+	-

Взгляд на систему гемостаза

Локальные тесты



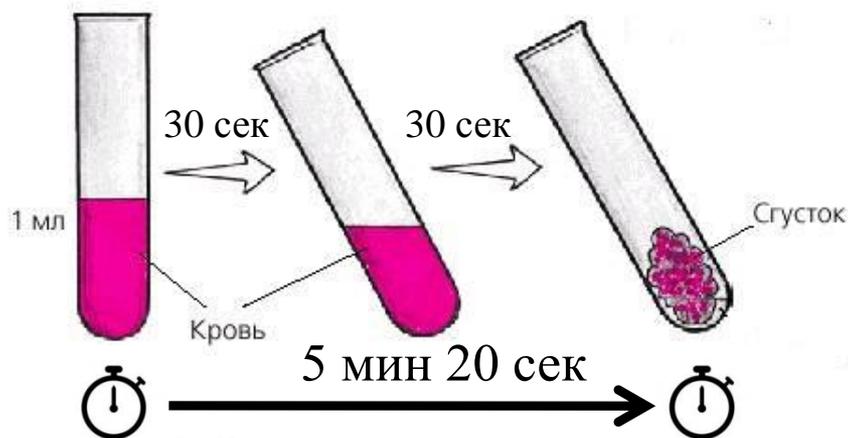
Интегральные тесты



Определение времени свертывания нестабилизированной крови по Ли и Уайту

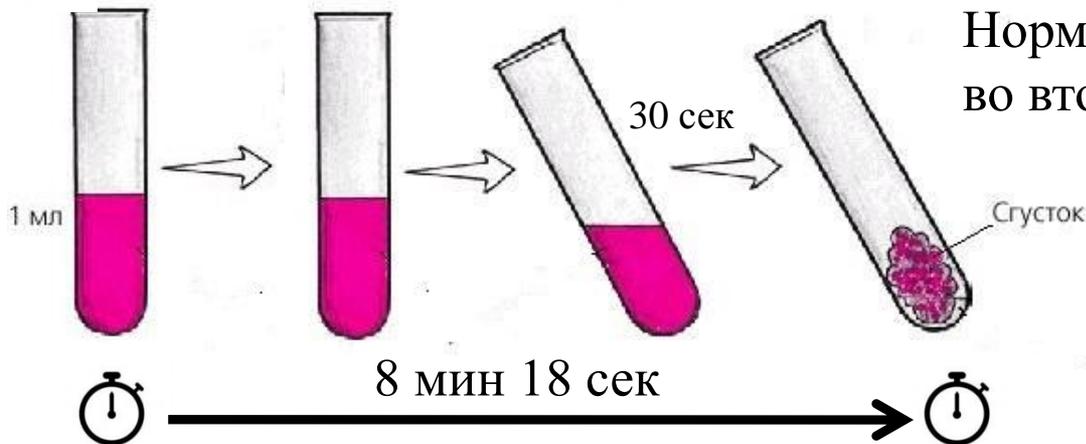
Ход определения:

Две чистые и сухие стеклянные пробирки, обязательно одинакового размера, устанавливают на водяную баню (37°) после пункции вены.



Нормальный суммирующий показатель 8-12 мин.

Нормальное время свертывания в первой пробирке 5-10 мин



Нормальное время свертывания во второй пробирке 8 - 12 мин

Тромбоэластография

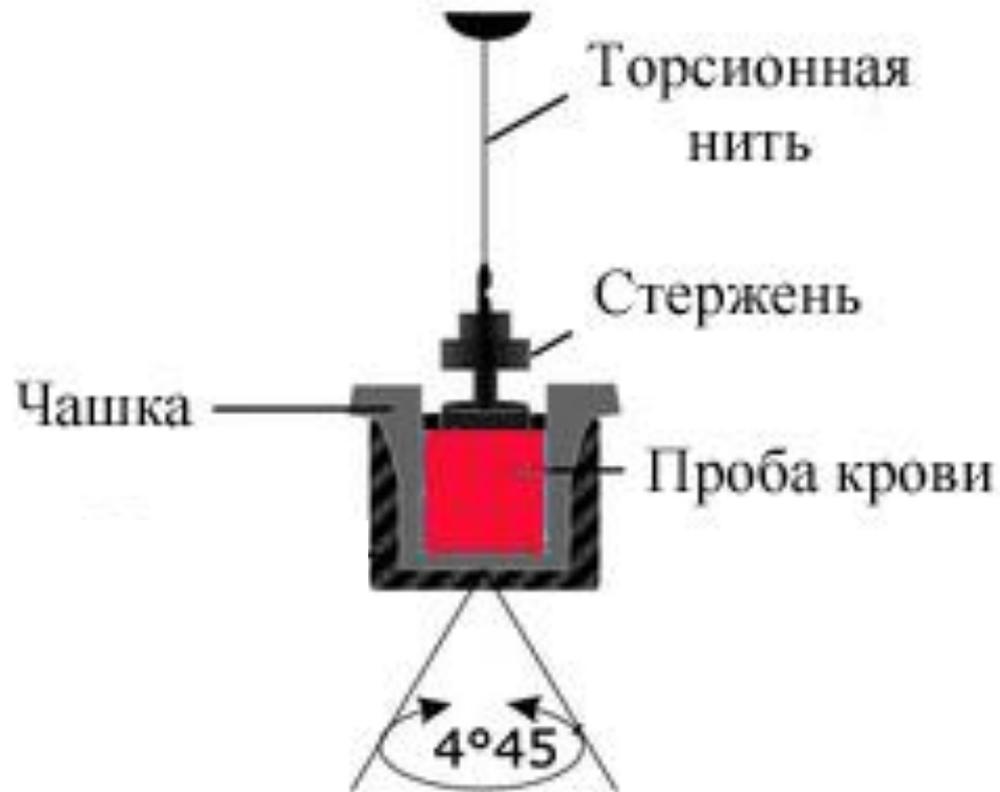


1948 г



2016 г

Тромбоэластография: схема метода



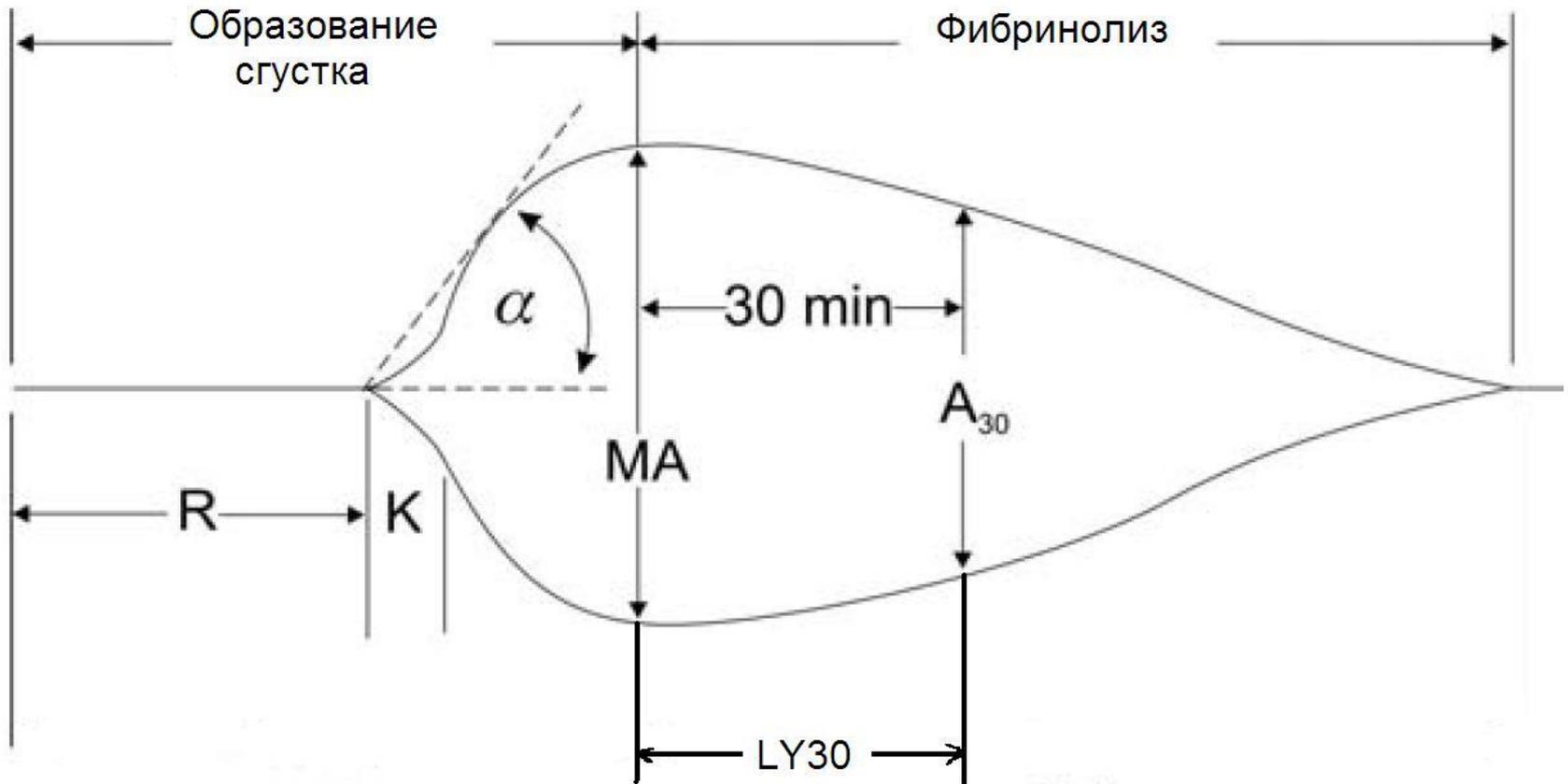
R - время реакции (от начала измерения до начала образования сгустка)

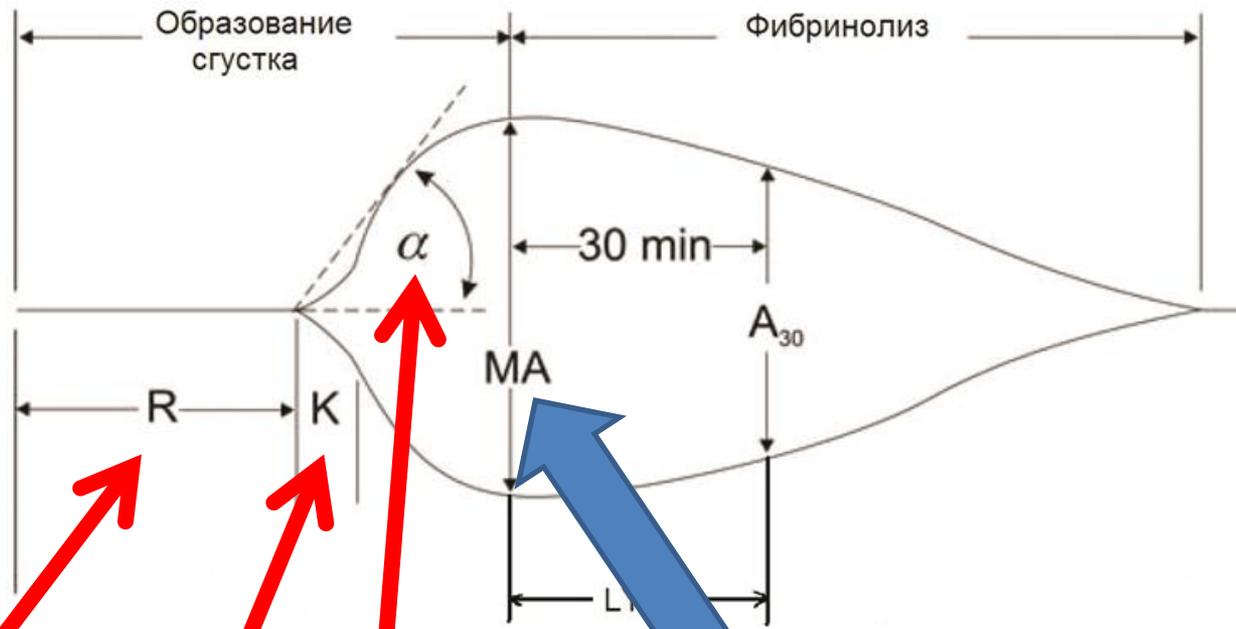
K - время от начала образования первых нитей фибрина до достижения сгустком амплитуды 20 мм

Угол α – скорость образования сгустка

MA – максимальная амплитуда

LY30 – 30-минутный лизис сгустка

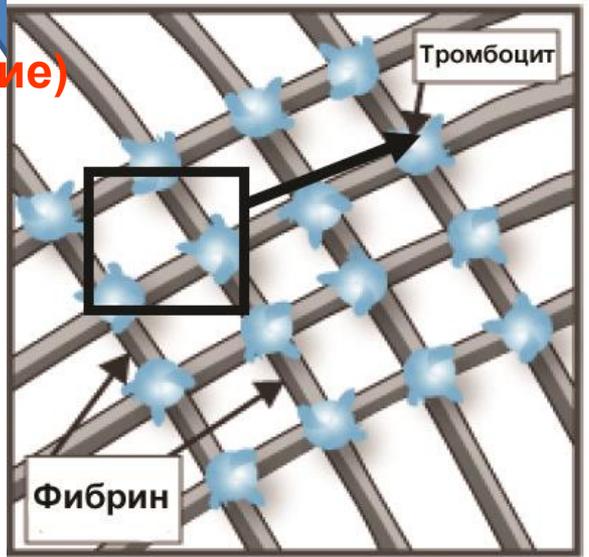
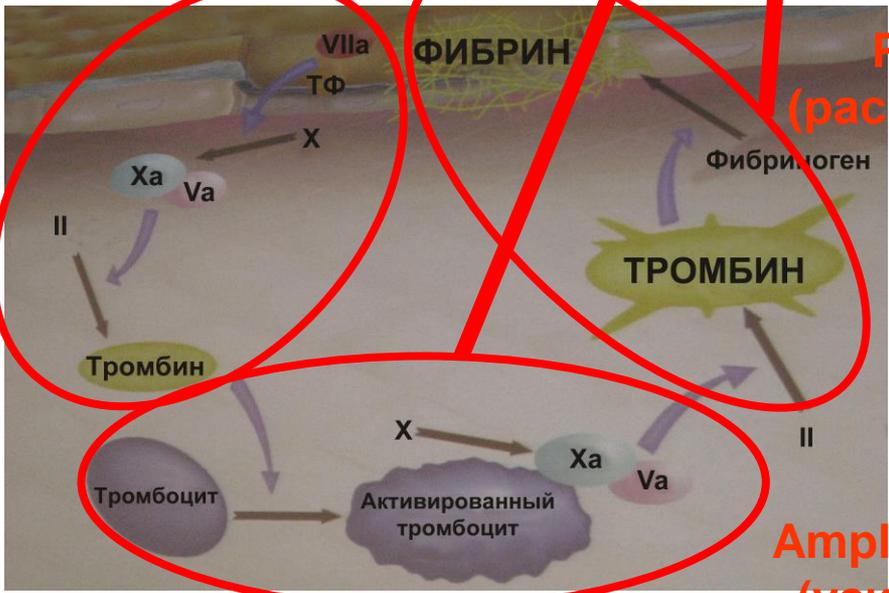


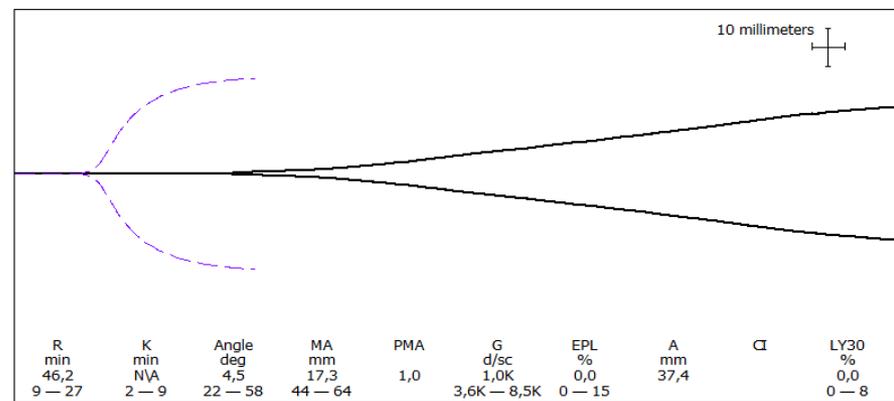
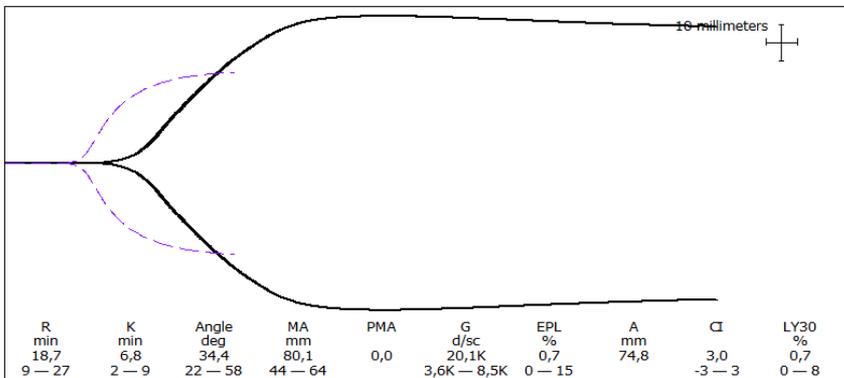
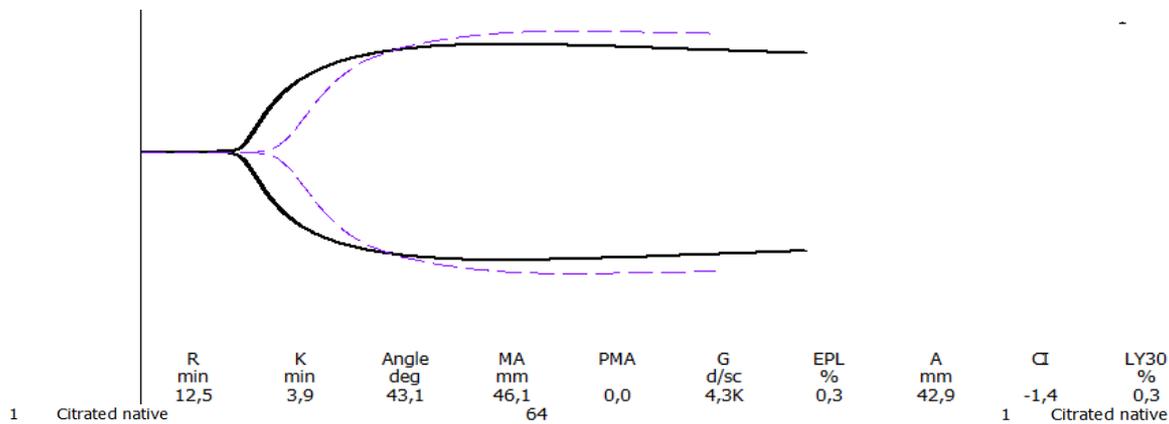
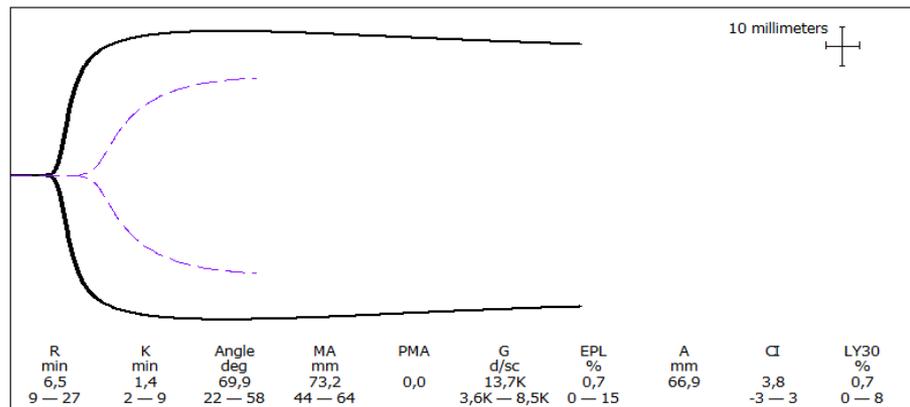
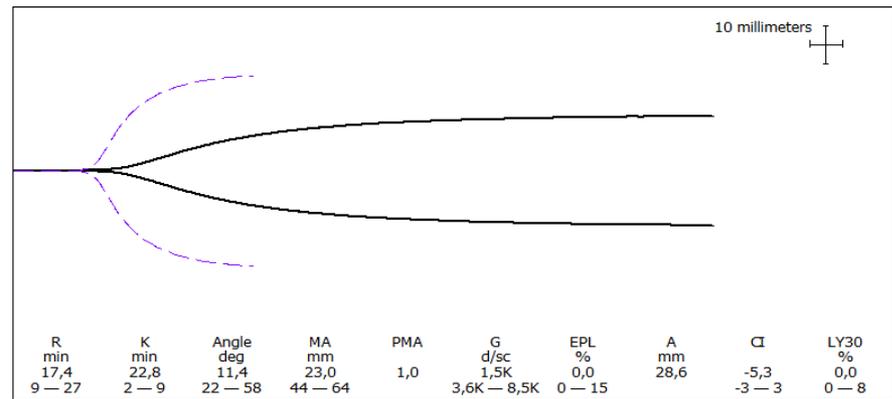


**Initiation
(инициация)**

**Propagation
(распространение)**

**Amplification
(усиление)**



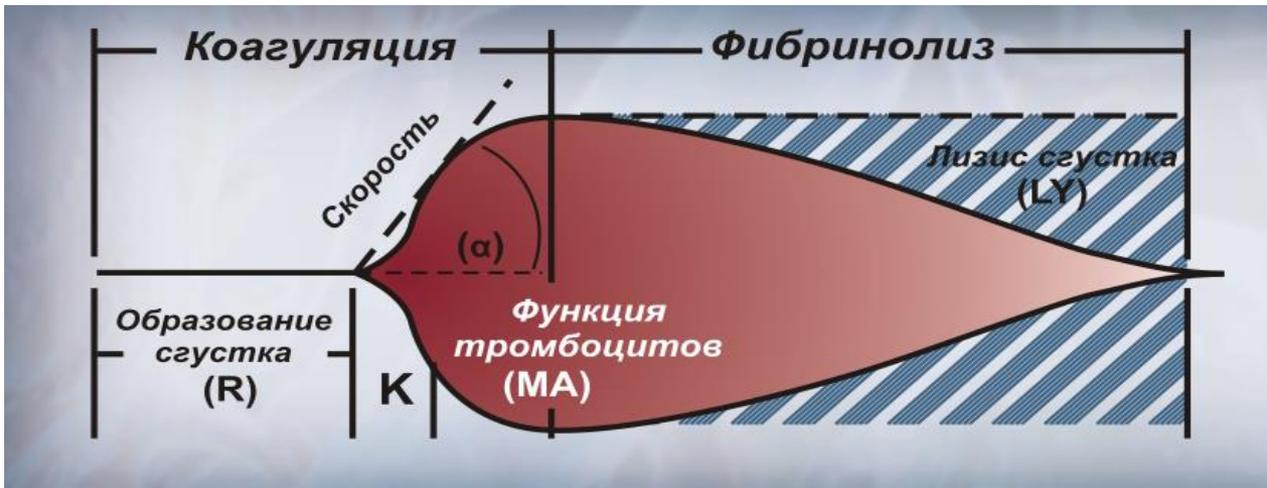


Преимущества тромбоэластографии

- Исследование гемостаза в цельной крови
- Быстрота выполнения
- Простота, близость к пациенту
- Учет температуры пациента
- Выявление гиперфибринолиза
- Оценка соотношения свертывающей и противосвертывающей систем, функции тромбоцитов, фибринолиза.

Применение тромбоэластографии

- Скрининг в предоперационном периоде, перед инвазивными процедурами
- Динамический контроль гемостаза при кровопотере и др.
- Дифференциальная диагностика кровотечений
- Контроль антиагрегантной и антикоагулянтной терапии
- Контроль гемостатической терапии



ТЕГ

Интервал r

Интервал k

Угол

mA

Индекс 30 мин лизиса

ROTEM

Coagulation time (CT)

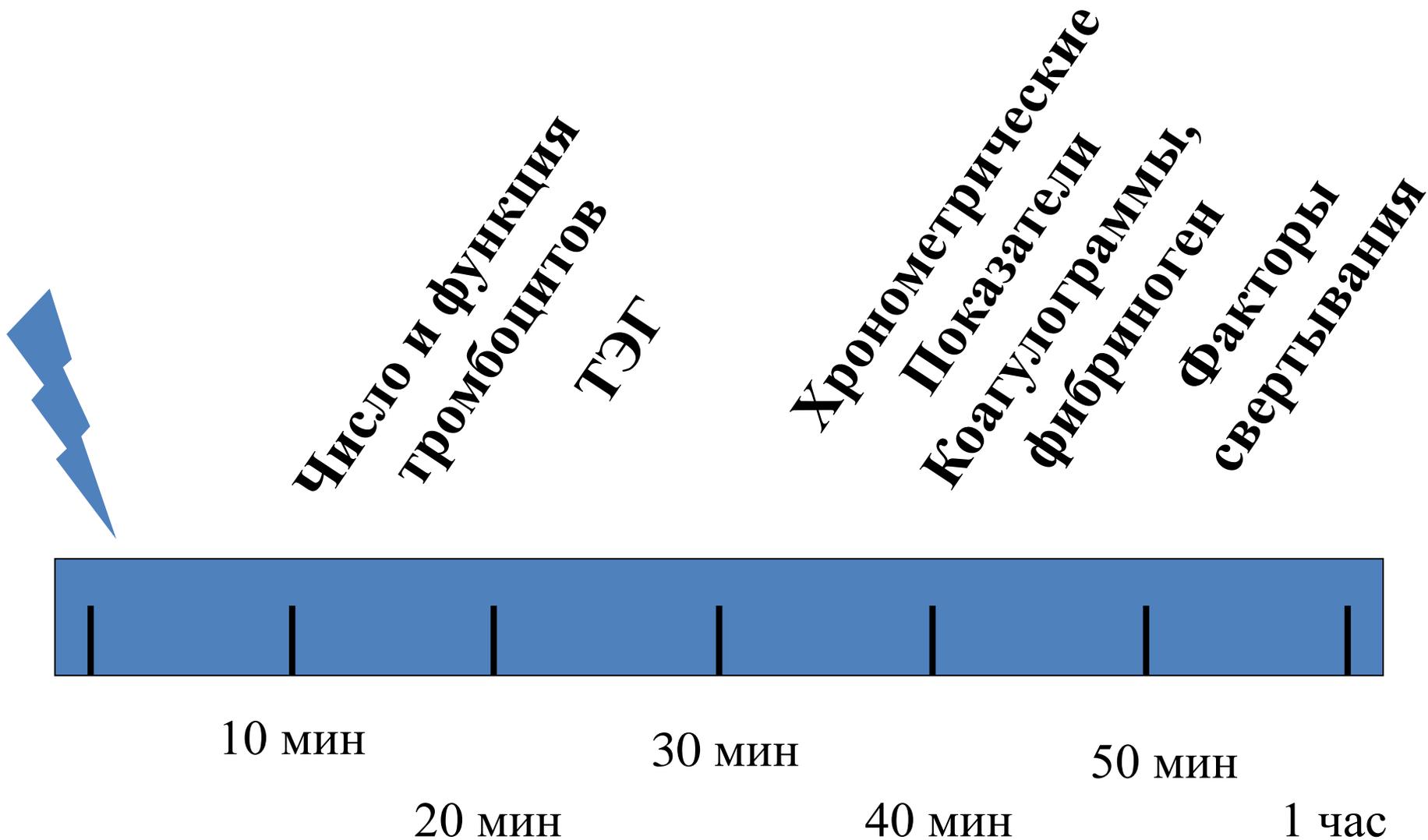
Clot formation time (CFT)

Угол

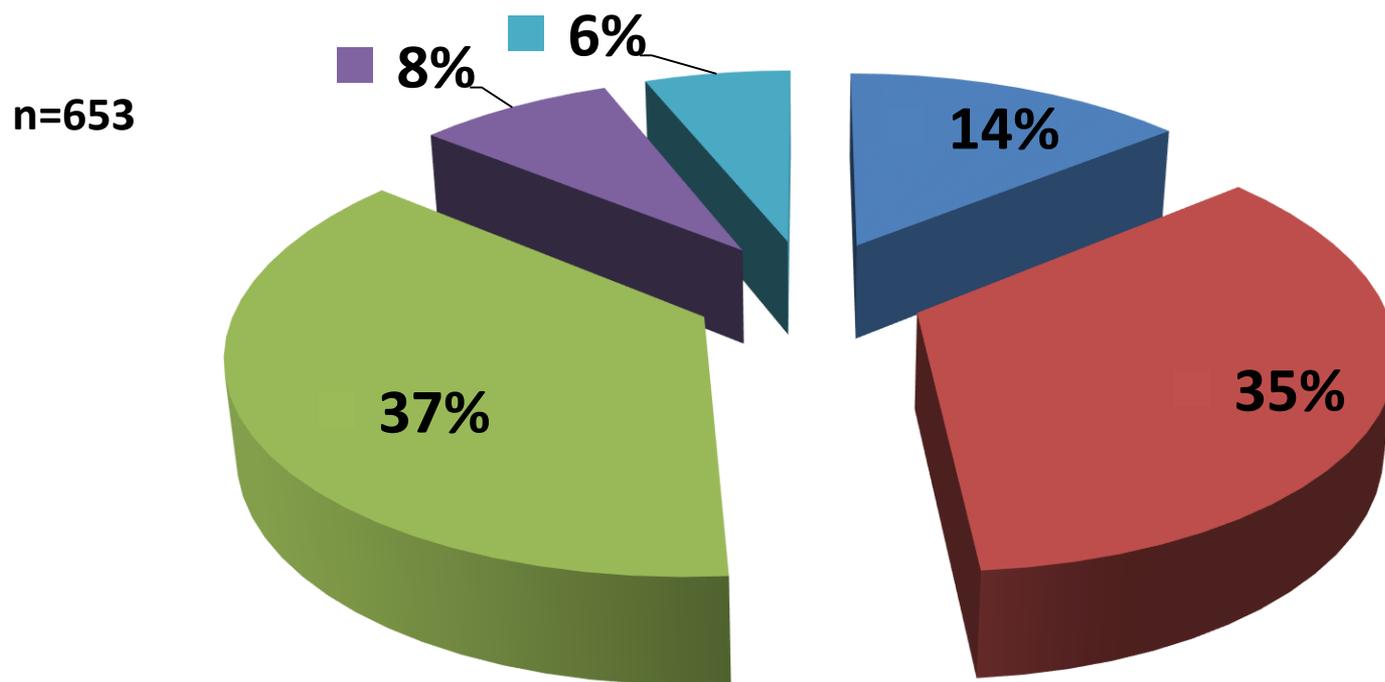
Maximum clot firmness (MCF)

Индекс лизиса

Фактор времени в оценке гемостаза



Основные показания для оказания экстренной помощи в стационарах г.Москвы в период с 01.09.2011 по 31.12.2013г.



- Гемофилия и Болезнь Виллебранда
- Геморрагические осложнения у рожениц
- Геморрагические осложнения в хирургических стационарах
- Больные с тромбогенными осложнениями
- Передозировка НА

Нарушение тромбоцитарного звена гемостаза

- **Тромбоцитопении**

- **Врожденные** (синдром Фанкони, амегакариоцитарная тромбоцитопения и д.р.)
- **Недостаточное образование тромбоцитов** (миелотоксическое воздействие на костный мозг лекарственных препаратов, вирусные инфекции, инфильтрация костного мозга при болезнях накопления и метастазах и д.р.)
- **Усиленное разрушение тромбоцитов** (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, лекарственная иммунная тромбоцитопения, тромбоцитопения при беременности, гиперспленизм, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и д.р.)

- **Тромбоцитопатии**

Нарушения тромбоцитарного звена гемостаза

- **Тромбоцитопении**
- **Тромбоцитопатии**
 - **Врожденные** (тромбастения Гланцмана, тромбоцитодистрофия Бернара-Сулье и д.р.)
 - **Приобретенные** (лекарственные, при уремии, при миелопролиферативных заболеваниях, при диспротеинемиях, недостаточности витамина В12 и д.р.)

Лекарственные средства, вызывающие острую тромбоцитопению

- **Противосудорожные:** карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота.
- **Противоспалительные:** парацетамол, ибупрофен, напроксен, анальгин
- **Противомикробные:** ампициллин, пиперациллин, ванкомицин, сульфафуразол, триметоприн/сульфаметакзол, этамбутол, рифампицин, цефалоспорины, ристомицин
- **Сердечно-сосудистые:** амиодарон, хинин, хинидин
- **Ингибиторы гликопротеида IIb/IIIa:** абциксимаб, тирофибан, эптифибатид
- **Антигистаминные:** фенотиазины, антозолины
- **Гепарины:** нефракционированный и низкомолекулярный гепарин
- **Другие:** галоперидол, ранитидин, симвастатин, барбитураты

Частота риска геморрагических осложнений при длительном применении дезагрегантов

Аспирин (менее 100 мг) – 3,6%

Дипиридамол (курантил) – 6,7%

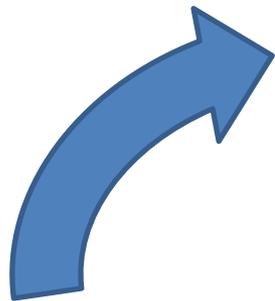
Аспирин (более 100 мг) – 9,1 – 9,9%

Клопидогрель – 8,5%

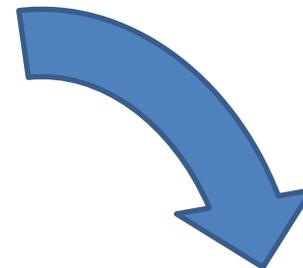
Ингибиторы гликопротеида IIb/IIIa – 49%

Serebruany V.L. et al., 2004

Принципиальная схема периоперационной анти тромботической терапии



**Базовая
терапия**



**Базовая
терапия**

**Антиагреганты
Антагонисты вит. К
Прямые ингибиторы**

Гепарины

Стратегические задачи периоперационной антитромботической терапии

- Минимизация риска кровотечения
- Сохранение антитромботического потенциала



Методы экстренной реверсии эффекта антиагрегантов и антикоагулянтов

Препарат	Антидот или удаление	Терапия
Ацетилсалициловая к-та		Десмопрессин, концентрат тромбоцитов
Плавикс	Плазмаферез	Десмопрессин, концентрат тромбоцитов, аprotинин, rVIIa
Гепарин	Протамин	
НМГ	Протамин (?)	rVIIa
Кумарины	Витамин К ₁	КПК, СЗП, rVIIa, Фейба
Арикстра	Плазмаферез	rVIIa
Дабигатран, ривароксабан		rVIIa, Фейба



Показания к трансфузии и дозы тромбоцитов

- $Tr < 50 \times 10^9 / л$ – при кровотечении или перед хирургическим вмешательством
- $Tr < 100 \times 10^9 / л$ – при нейрохирургических операциях, на глазах.
- Профилактика кровотечений у больных, получающих дезагреганты (клопидогрель , тиклопидин и д.р.), при снижении индуцированной агрегации тромбоцитов до 50% от нормы
- Терапевтическая доза: $300-500 \times 10^9 / л$, т.е. 1 монодонорский тромбоцитный концентрат, полученный 4-кратным аферезом ($300 \times 10^9 / л$) или 6 – 8 доз концентрата, полученного из 1 дозы крови ($55 \times 10^9 / л$)

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

- это заболевание, представляющее собой изолированную иммуноопосредованную тромбоцитопению (количество тромбоцитов в периферической крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$). Возникающую и/или сохраняющуюся без каких-либо явных причин, с геморрагическим синдромом различной степени выраженности или без него.

Распространенность составляет 1,6 -3,9 на 100000 населения
в год

Медикаментозное лечение при первичной иммунной тромбоцитопении

Препарат	Доза	Комментарии
Преднизолон*	1 мг/кг/сут	Эффект сохраняется 5 – 7 суток
Метилпреднизолон	1-й день: 30 мг/кг в/в; 2-й день: 15 мг/кг в/в	Вводят в течение 30 минут. Следят за появлением судорог и других признаков гипокалиемии
Иммуноглобулин для в/в введения	1 г/кг/сут в/в в течение 2 сут.	Во избежание аллергических реакций вводят в течение 4 – 6 ч. Следят за функцией почек.

Средства, усиливающие тромбоцитопоз

Ромиплостим	1 – 10 мкг/кг/нед п/к	Эффективен у детей и взрослых***, усиливает синтез ретикулина в костном мозге
Элтромбопаг	50 мг/сут внутрь**	Обладает гепатотоксическим действием
Ритуксимаб	375 мг/м ² /нед в/в в течение 4недель	Побочные эффекты: лихорадка, озноб, инфекции

* В Великобритании используют только преднизолон.

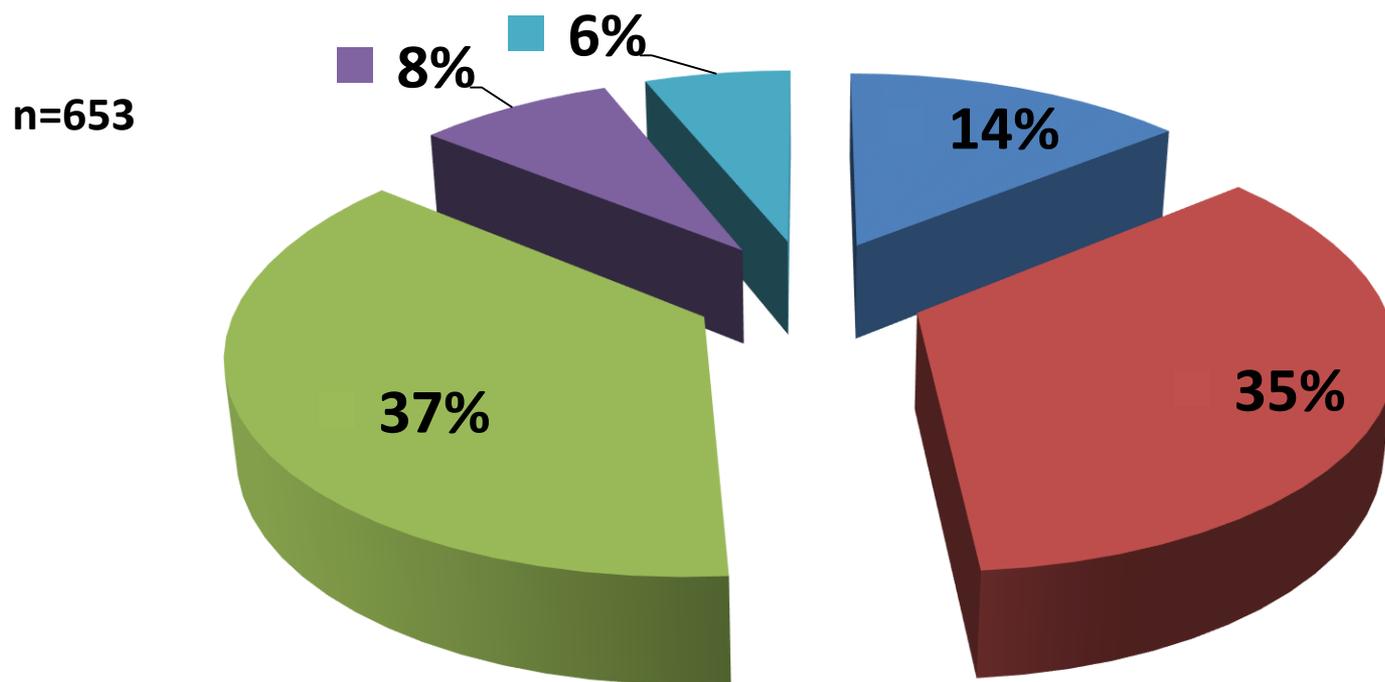
** Для выходцев из начальной Азии начальная доза должна составлять 25 мг/сут.

*** Разрешен к применению только у взрослых.

Нарушения коагуляционного гемостаза

- Наследственные
 - Гемофилия А
 - Гемофилия В
 - Болезнь фон Виллебранда
- Приобретенные
 - Болезни печени
 - ДВС-синдром
 - Авитаминоз К
 - Передозировка антикоагулянтов
 - Приобретенный изолированный дефицит отдельных факторов крови

Основные показания для оказания экстренной помощи в стационарах г.Москвы в период с 01.09.2011 по 31.12.2013г.



- Гемофилия и Болезнь Виллебранда
- Геморрагические осложнения у рожениц
- Геморрагические осложнения в хирургических стационарах
- Больные с тромбогенными осложнениями
- Передозировка НА

Гемофилия А – наследственный геморрагический диатез, обусловленный дефицитом VIII фактора свертывания. Наследуется по рецессивному типу, сцеплен с X-хромосомой.

Распространенность составляет 1:10000 – 20000

Гемофилия В – наследственный геморрагический диатез, обусловленный дефицитом IX фактора свертывания. Наследуется по рецессивному типу, сцеплен с X-хромосомой.

Распространенность составляет 1:30000 – 50000

Клиническая картина гемофилий А и В

- Гемартрозы 94,8%
- Кровоизлияния в мышцы 57,5%
- Подкожные кровоизлияния 35,6 %
- Носовые 46,8%
- При удалении зубов 38,2%
- Почечные кровотечения 28,4%
- Кровотечения из ЖКТ 19,6%
- Забрюшинные гематомы 15,7%
- Внутричерепные кровоизлияния 15%

Клинический случай

Пациент В., 36 лет, страдающий гемофилией А (легкая форма) 24.07.12 был доставлен с клиникой острого нарушения мозгового кровообращения на фоне гипертонического криза.

На основании КТ и клинических данных был установлен диагноз: нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние. Внутрижелудочковое кровоизлияние. Разрыв аневризмы сосудов головного мозга? Хант-Хесс V ст.

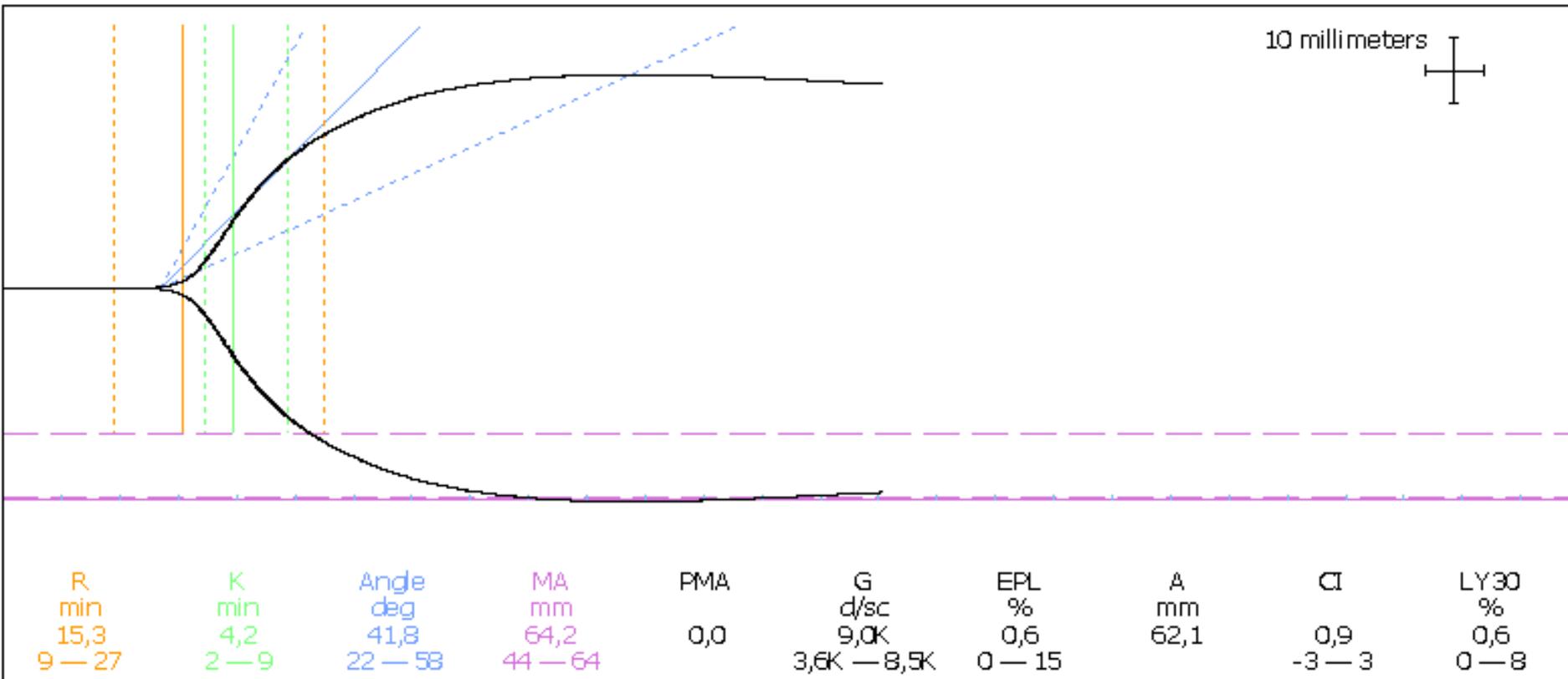


ТЭГ в начале гемостатической терапии

1 Citrated native

3000 fVIII

Sample: 02.08.2012 10:29AM-11:45AM



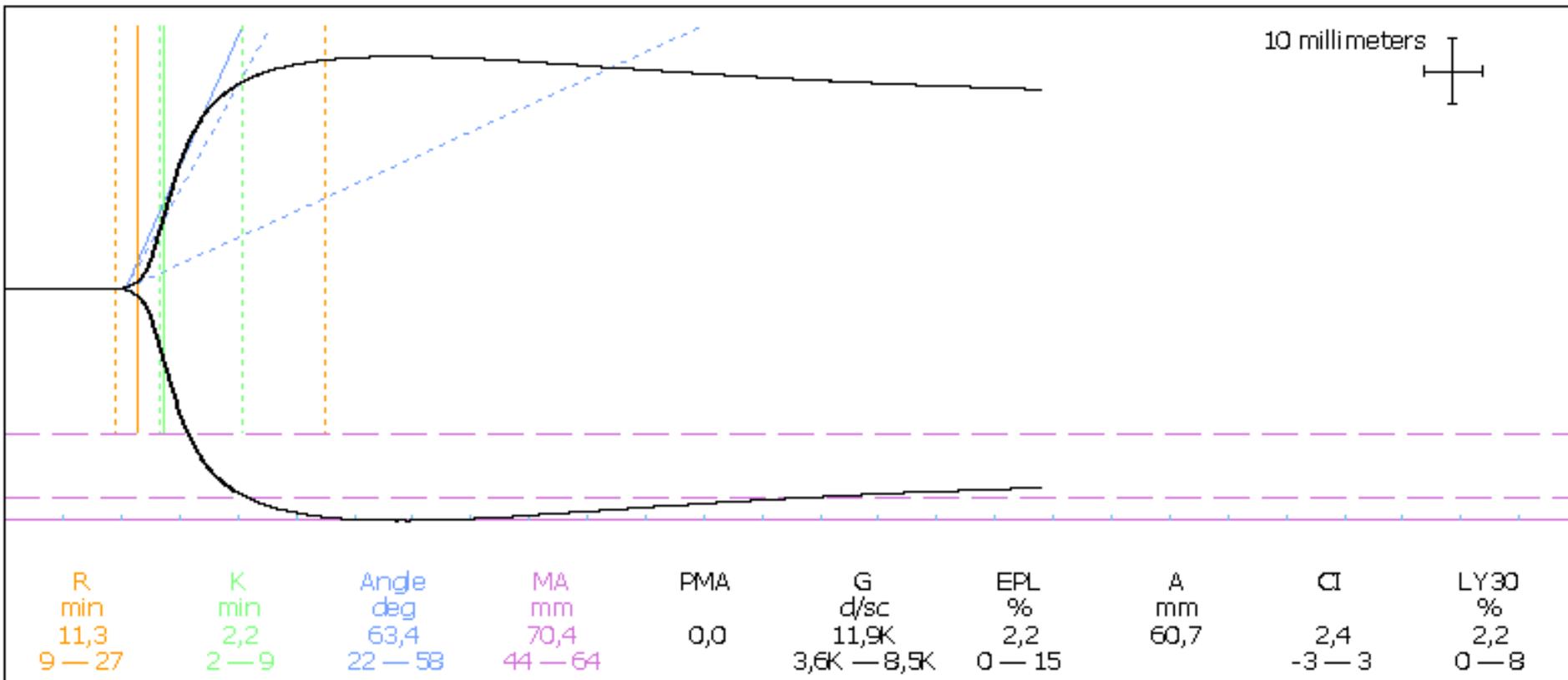
Уровень активности VIII фактора – 111%

ТЭГ в дальнейшем при прежней схеме терапии

1 Citrated native

§3000 FVIII

Sample: 13.08.2012 01:05PM-02:34PM

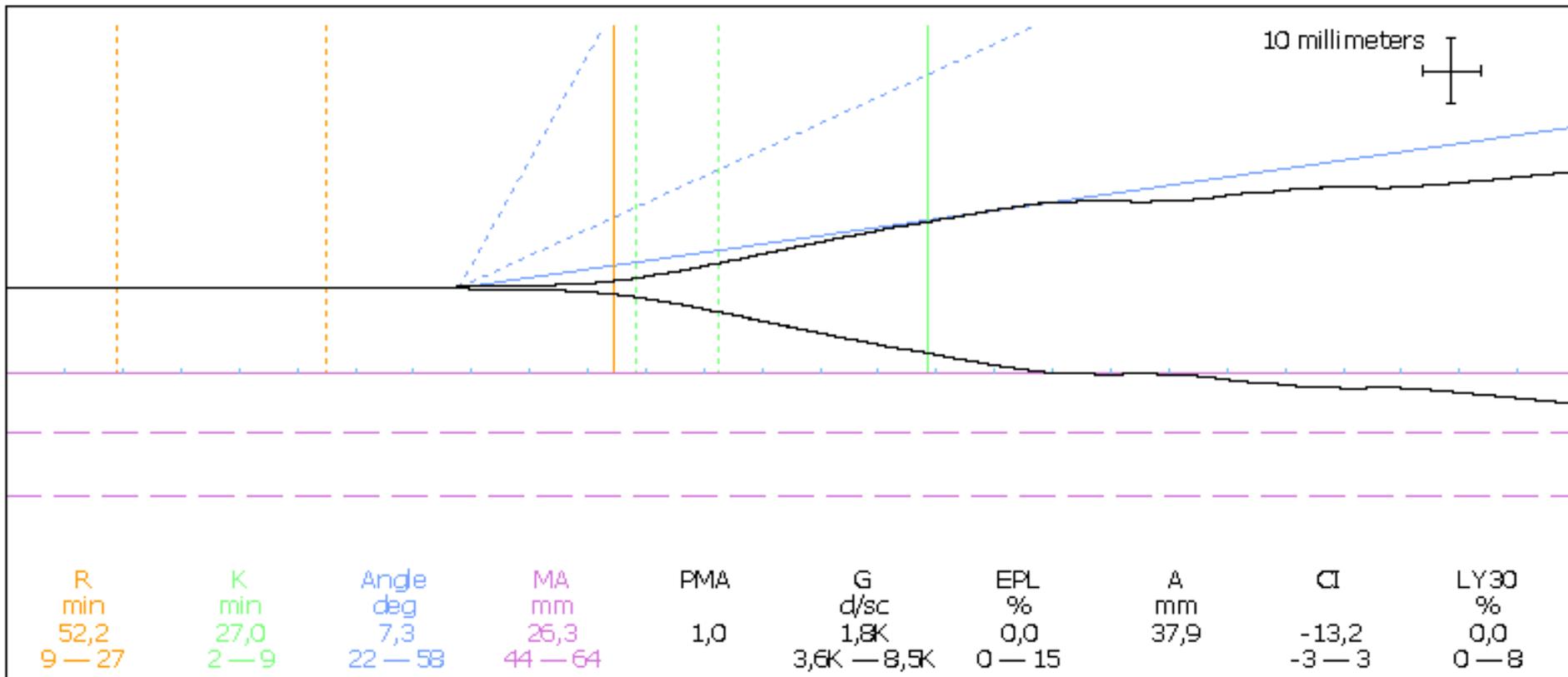


Уровень активности VIII фактора – 111%

ТЭГ после выявления ингибитора

1 Citrated native

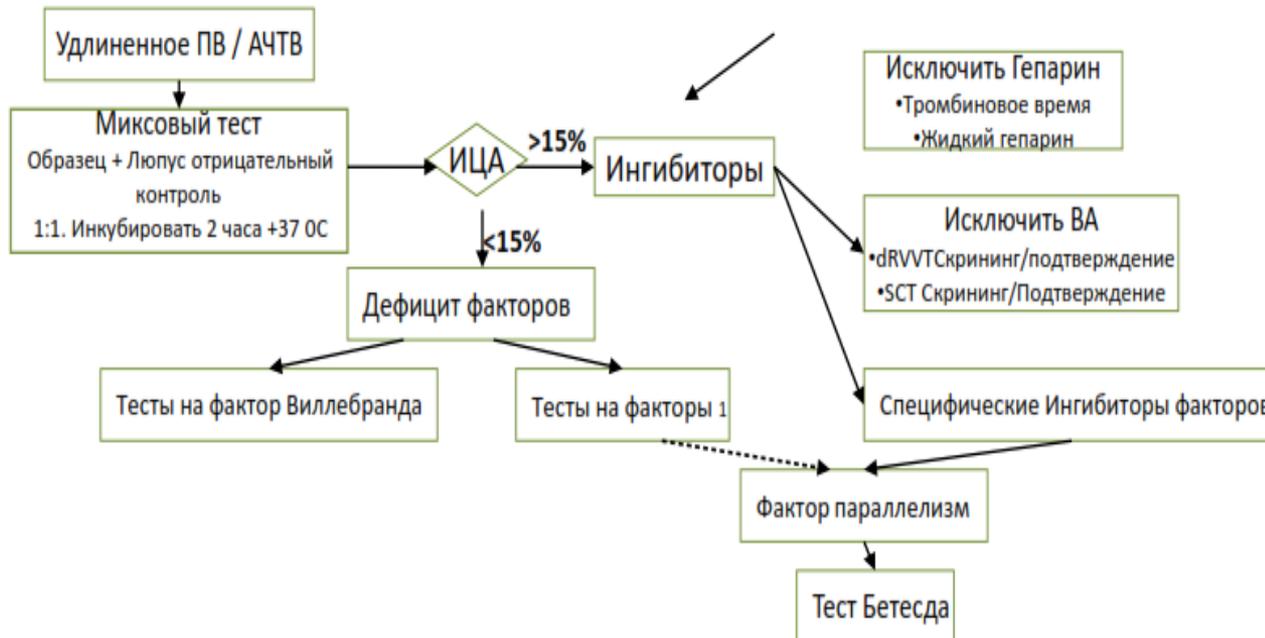
Sample: 16.08.2012 04:32PM-07:03PM



Уровень активности VIII фактора – 1,8%, уровень ингибитора к фактору VIII 5 БЕ

РЕКОМЕНДУЕМЫЙ АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЕФИЦИТА ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ И ИХ ИНГИБИТОРОВ

A. Tripodi, et. all. Lupus Anticoagulant (LA) Testing: Performance of Clinical Laboratories Assessed by a National Survey Using Lyophilized Affinity-purified Immunoglobulin with LA Activity. J Clinical Chemistry, 2003; 49:10, 1608–1614.



Этот алгоритм рекомендуется использовать, если поступают пациенты, для которых результаты тестов ПВ/АЧТВ выше нормы.

$$\text{ИЦА} = (\text{АЧТВ МИКС} - \text{АЧТВ НОРМА}) / \text{АЧТВ БОЛЬНОГО} \times 100\%$$

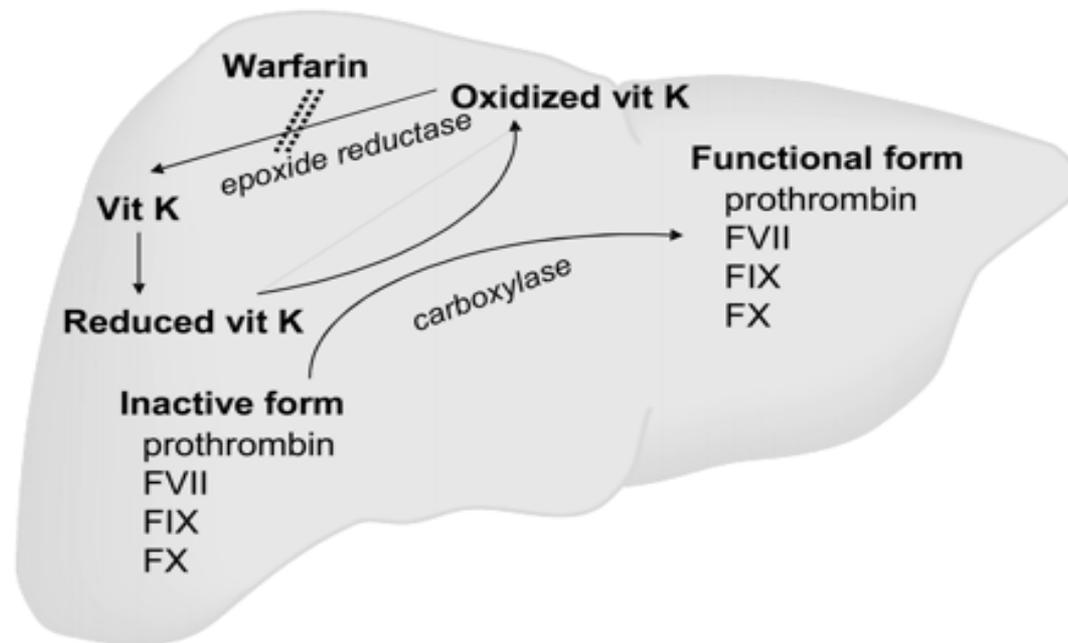
Типы болезни Виллебранда

Распространенность составляет 1 на 800—1000

Тип/ Проявления	I	II	III
Лабораторно	Количественный дефицит фактора Виллебранда (FW)	Качественные нарушения FW. Имеет подтипы в зависимости от вида мутации	Полное отсутствие FW
Клинически	Кровоточивость после травмы или операции, либо легкие носовые кровотечения	Спонтанные кровотечения из слизистых, склонность к образованию синяков, возможна тромбоцитопения	Сильные кровотечения с поражением суставов

Биохимическая функция витамина К

- Является коферментом микросомальных ферментов печени, катализирующих гамма-карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в составе прокоагулянтов (F II, F VII, F IX, F X) и антикоагулянтов (протеинов С и S), что способствует присоединению ионов кальция, связыванию с фосфолипидами тромбоцитов и активации свертывания.



Причины гиповитаминоза К

- Применение не прямых антикоагулянтов, цефалоспоринов и передозировка салицилатами.
- Нехватка в рационе витамина К или длительное парентеральное питание.
- Дисбактериоз
- Нарушение всасывания в кишечнике: диарея, синдром мальабсорбции, резекция кишечника.
- Нарушение попадания желчных кислот в просвет ЖКТ: фистулы желчного пузыря, механическая желтуха и др.
- Токсические агенты: клеи (Гумброк и др.), яды моллюсков рода *Conus*, крысиные яды.

Лабораторная диагностика

- **Снижение протромбинового индекса.**
- Снижение активности факторов VII, IX, X, протеина C и S.
- Повышение антитромбина III.
- **Повышение МНО.**
- Снижение в плазме витамина K (норма от 0,13 до 1,19 нг/мл (0,29–2,64 нмоль/л)).
- Положительный тест PIVKA II (определение некарбоксилированного протромбина с помощью иммунохимического метода): концентрация PIVKA-II в крови выше 2 нг/мл указывает на дефицит витамина K.

Подходы по инверсии эффекта варфарина.

Тип инверсии	Подход
Срочный (полный в течение 10-15 минут)	КПК (немедленное возмещение факторов свертывания) + в/в витамин К (запуск синтеза ВК зависимых факторов свертывания в течение нескольких часов)
Быстрый (частичный)	СЗП (немедленное возмещение факторов свертывания, но коррекция коагулопатии частичная)
Оперативный (в течение 4-6 часов)	в/в витамин К
Медленный (в течение 24 часов)	Витамин К per os
Очень медленный (в течение нескольких дней)	Отмена дозы варфарина (без введения витамина К).

Концентрация факторов свертывания в СЗП и КПК.

	СЗП(МЕ/мл)	Протромпле кс (МЕ/мл)	Фейба (МЕ в 500Ед)
F - II	1	30	+
F - VII	1	25	50
F - IX	1	30	+
F - X	1	30	+
Протеин С	1	>20	
Протеин S	1	–	
АТ III	1	0,75 – 1,5	
Гепарин	-	1,5 - 5	

Гепарин предупреждает активацию факторов свертывания.

Больная М., 31 года.

Диагноз: Дефицит факторов протромбинового комплекса. Гематома в задней черепной ямке с прорывом в желудочки. Маточное кровотечение. Межмышечная гематома задней поверхности левой голени. Сахарный диабет II типа.

Анамнез:

- Длительно принимала варфарин ;
- Наблюдалась по поводу дефицита факторов протромбинового комплекса, получала заместительную терапию викасолом.

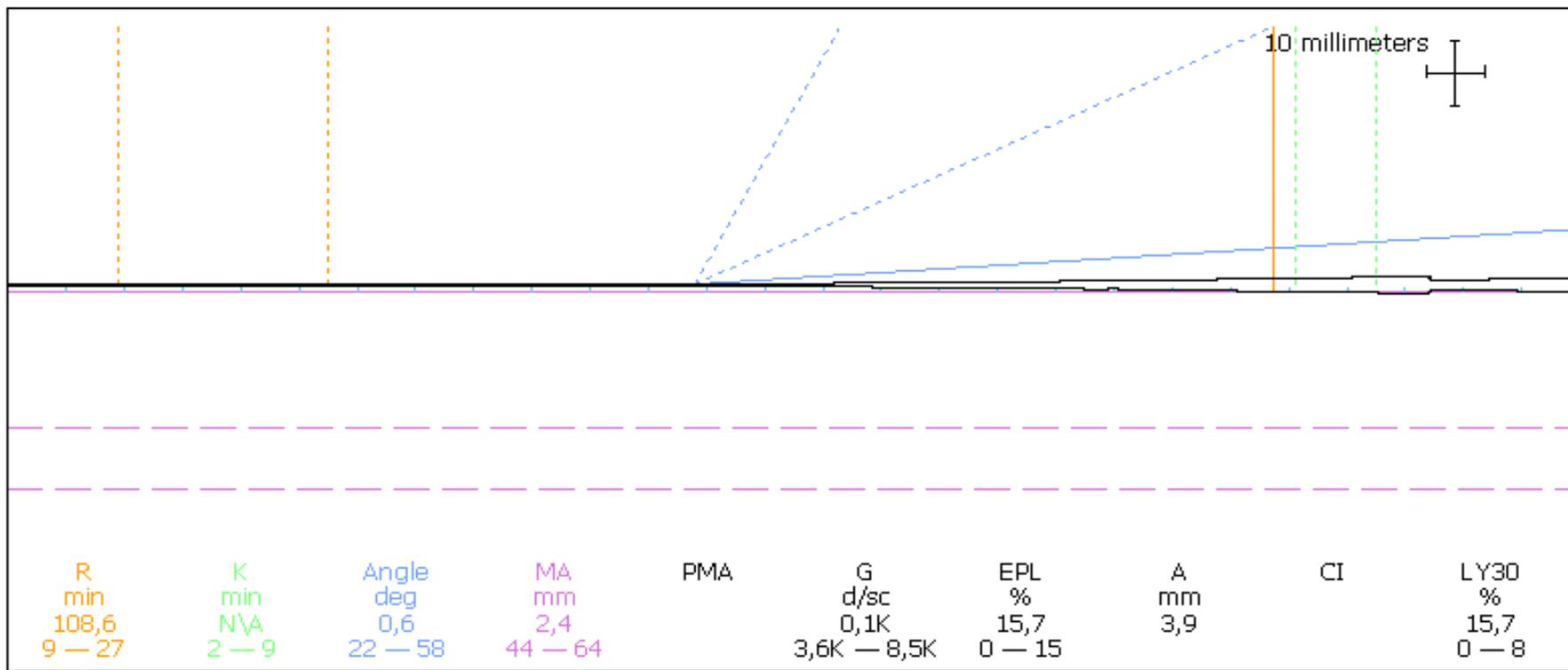
Больная М., 31 года.

До терапии:

1 Citrated native

befor

Sample: 23.11.2012 15:38-18:28



Больная М., 31 года.

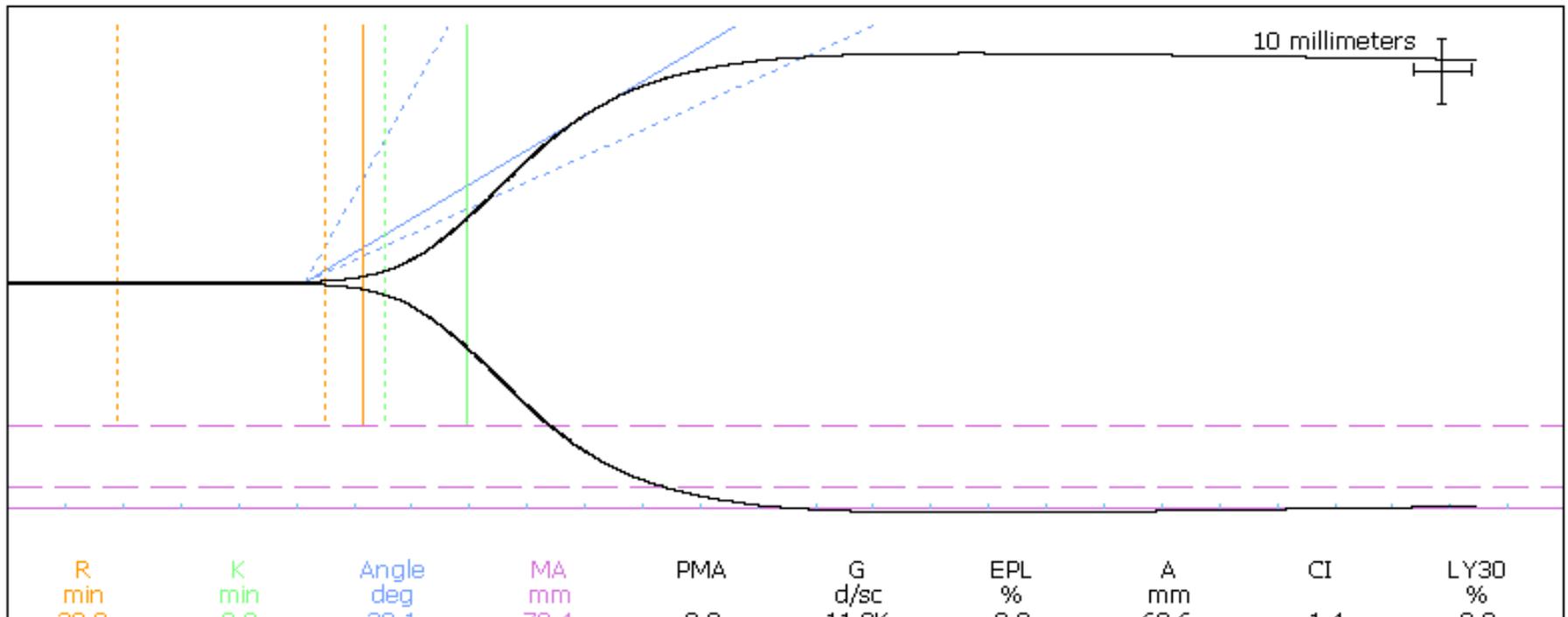
Терапия в ОАР:

- Первые сутки: Протромплекс 1200 МЕ.
- Сопроводительная терапия – витамин К 10 мг 2 раза в день .

2 Citrated native

after

Sample: 23.11.2012 15:39-17:46



Больная М., 31 года.

Терапия в ОАР:

- Первые сутки: Протромплекс 1200 МЕ.
- Сопроводительная терапия – витамин К 10 мг 2 раза в день .

Показатель	23.11.12	24.11.12	25.11.12
АЧТВ (сек)	89	31	29
ПИ по Квику, %	5	60	101
ТВ (сек)	13	15	
Фибриноген (г/л)	2,8	4,4	4,3
Фактор VIII , %	97,7	349	
Фактор IX, %	0,5	69,6	
МНО	9,0	1,7	

24.11.12

07.12.12

MARCHENKO I.N.
10

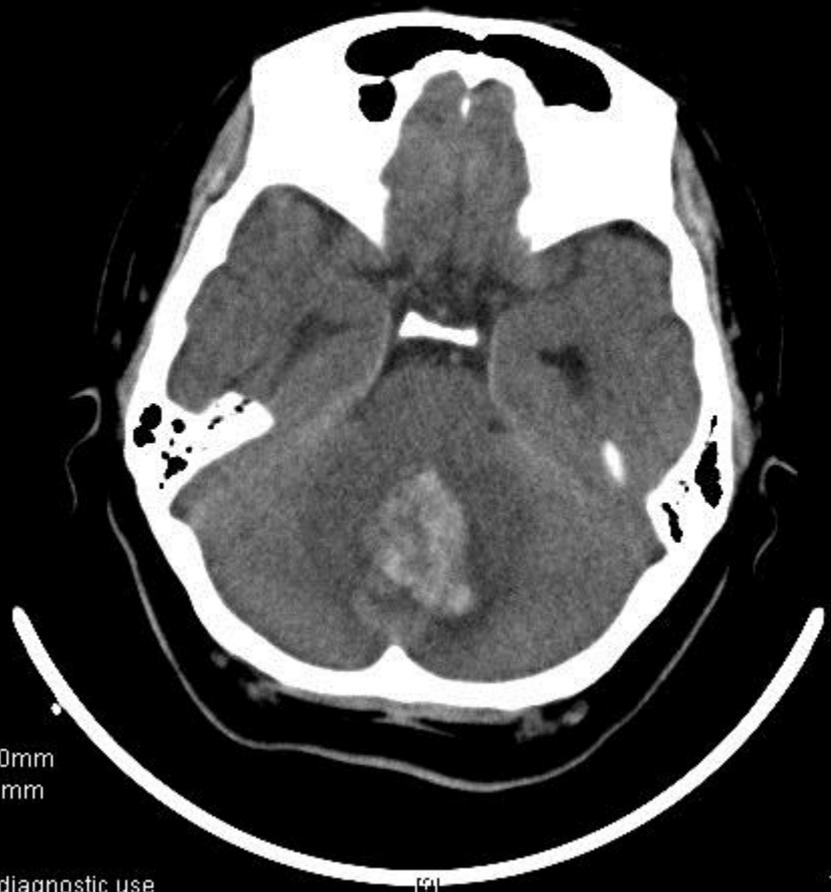
[?]

KO I.N.
10.08.2011
10:28:11
10907

[A]

23.08.2011
9:44:49
11153

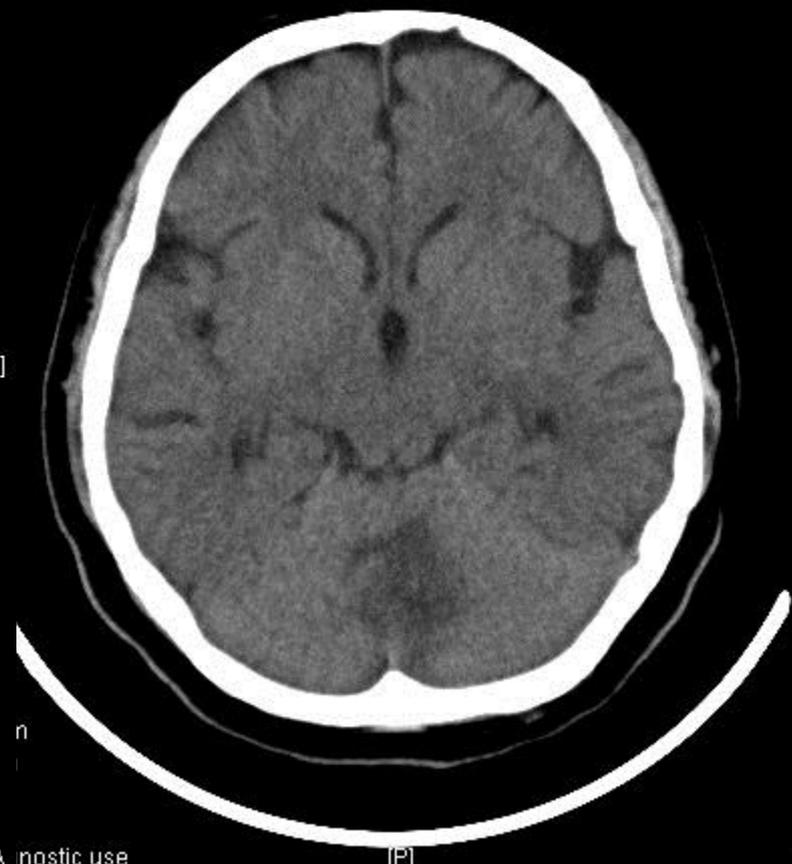
[R]



SP: 86.0mm
ST: 5.0mm
C44
W106
Not for diagnostic use

[?]

[L]

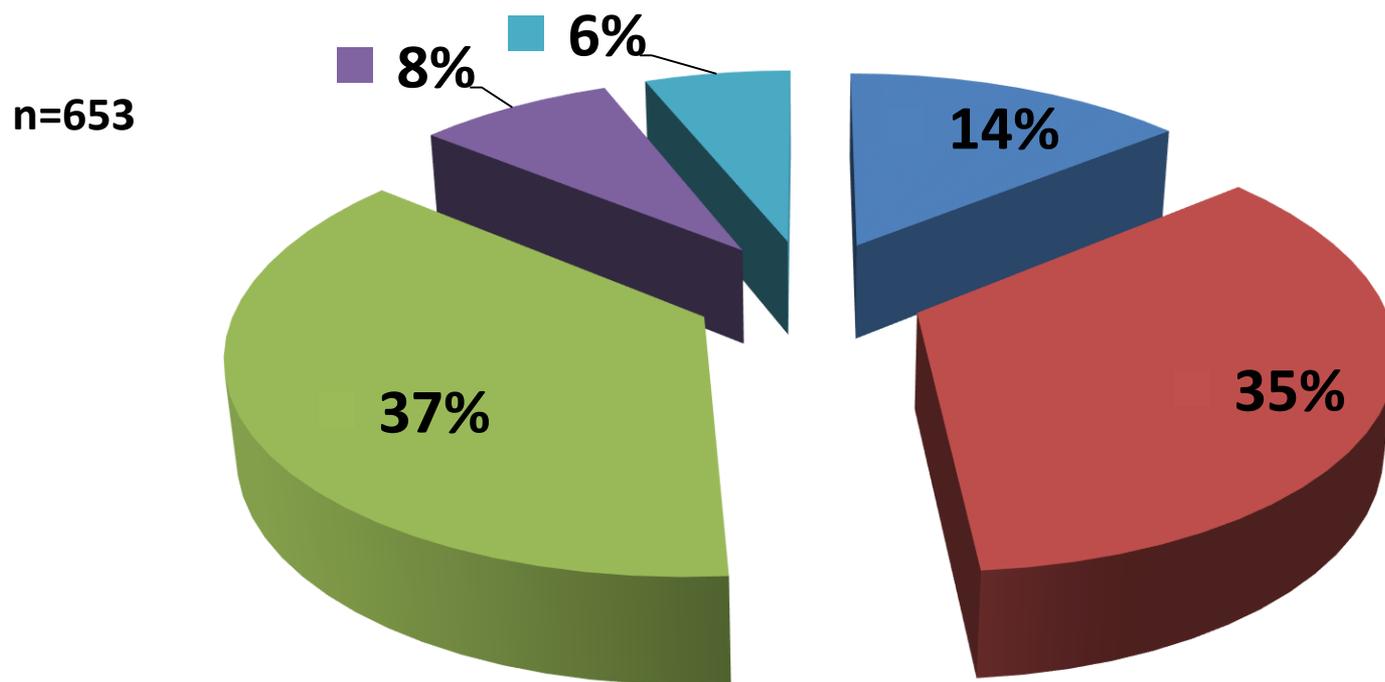


TOSHIBA n
ostic use

[P]

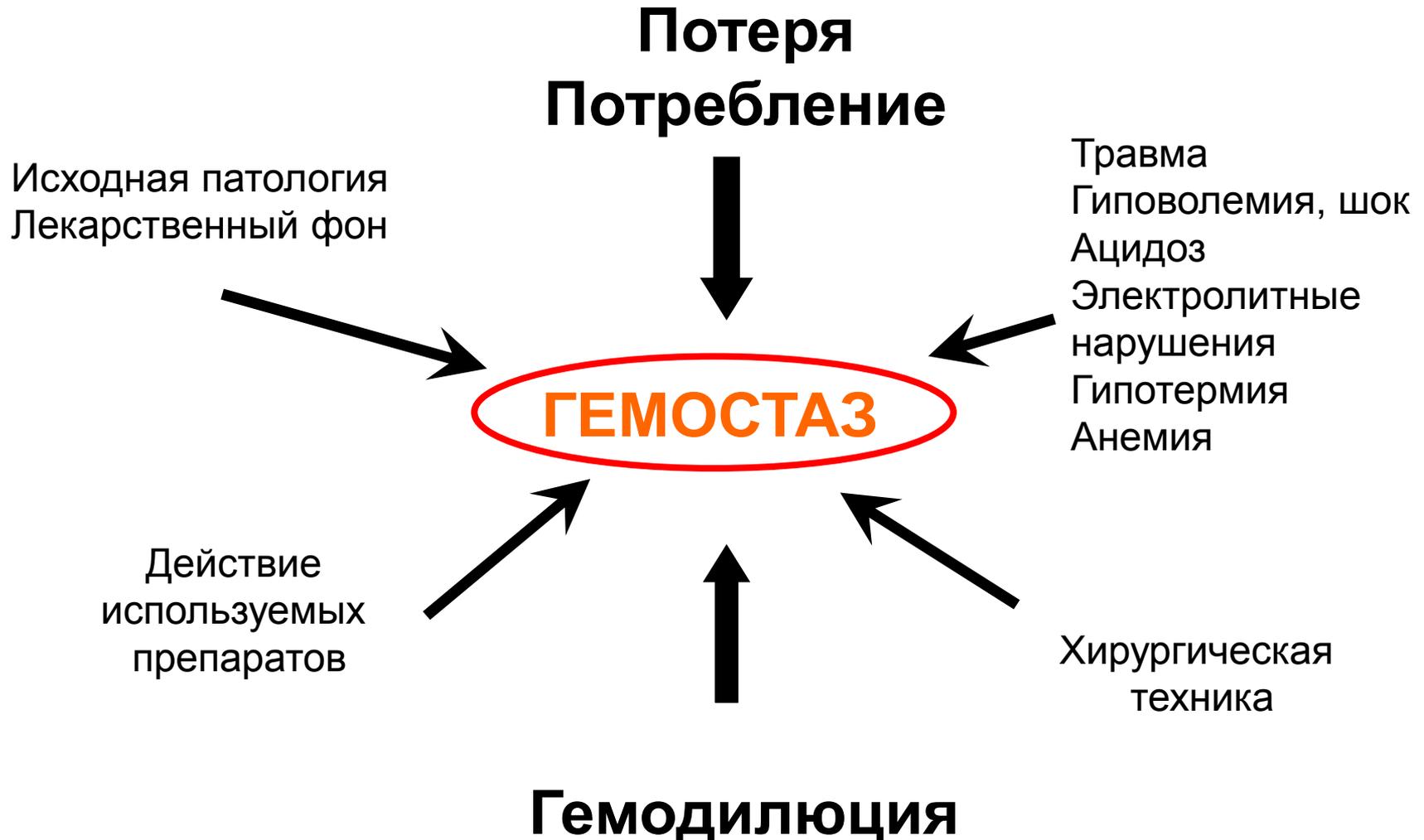
TOSHIBA

Основные показания для оказания экстренной помощи в стационарах г.Москвы в период с 01.09.2011 по 31.12.2013г.



- Гемофилия и Болезнь Виллебранда
- Геморрагические осложнения у рожениц
- Геморрагические осложнения в хирургических стационарах
- Больные с тромбогенными осложнениями
- Передозировка НА

Гемостаз при острой кровопотере: патогенез нарушений



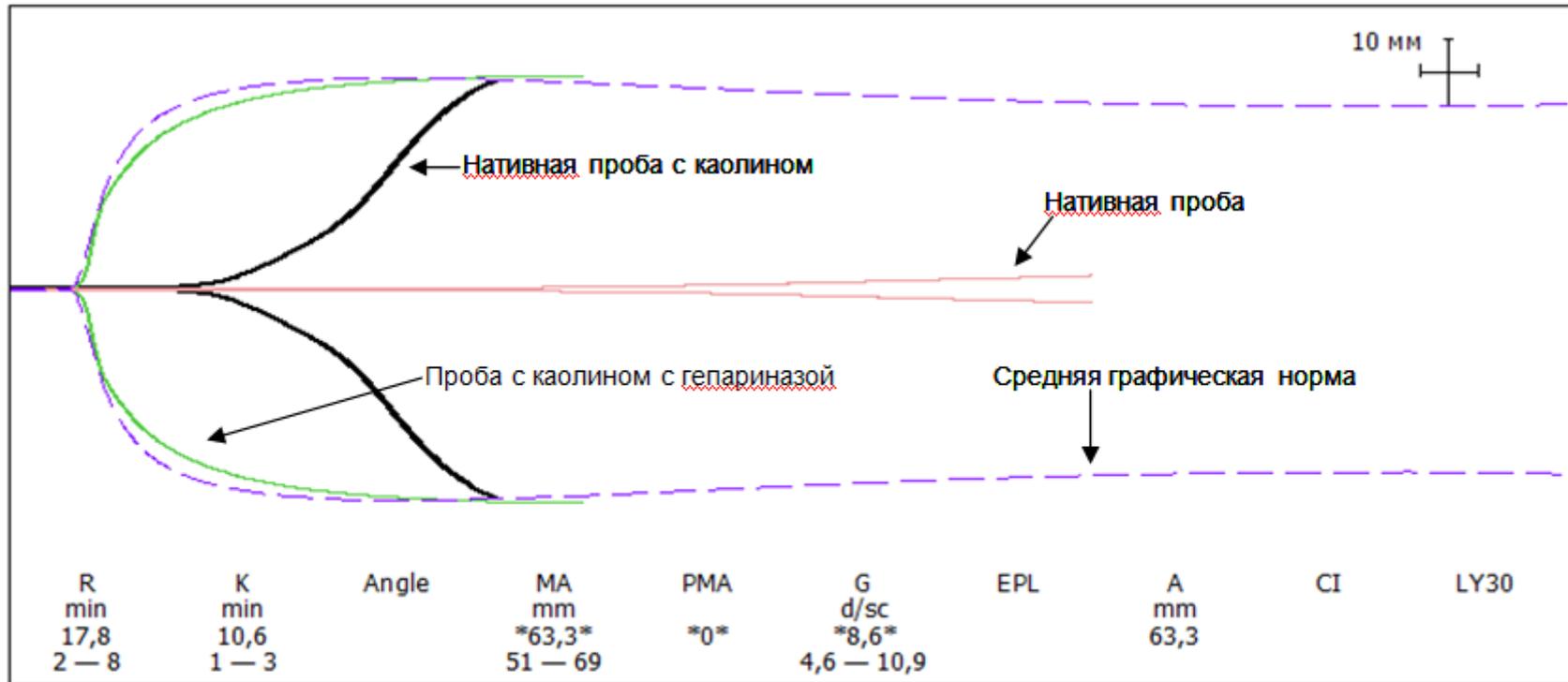
Больная К, 38 лет

Диагноз: Антенатальная гибель плода на сроке беременности 27 недель. Эклампсия. Отягощённый акушерско-гинекологический анамнез. ЭКО. Лапаротомия, кесарево сечение 01.02.2016. Регургитация. Аспирационная пневмония. Трахеостомия 05.02.2016

Результаты ТЭГ на момент приезда

Citrated kaolin

Проба: 05.02.2016 22:10-22:52



По данным ТЭГ: 1. в пробе с каолином и нативной пробе гипокоагуляции по плазменному звену гемостаза; 2. В пробе каолин + гепариназа: ингибирование активности гепарина, нормокоагуляции.

Методы экстренной реверсии эффекта антиагрегантов и антикоагулянтов

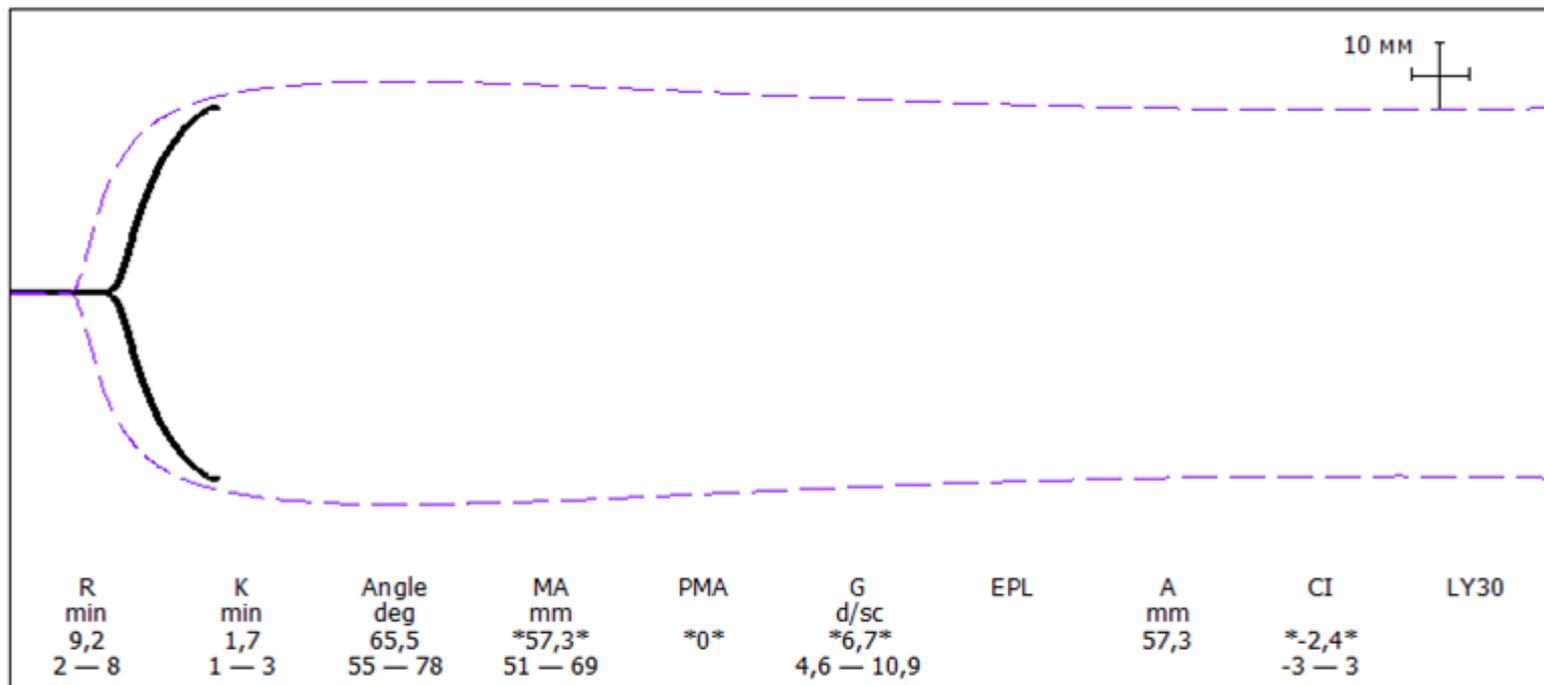
Препарат	Антидот или удаление	Терапия
Ацетилсалициловая к-та		Десмопрессин, концентрат тромбоцитов
Плавикс	Плазмаферез	Десмопрессин, концентрат тромбоцитов, аprotинин, rVIIa
Гепарин	Протамин	
НМГ	Протамин (?)	rVIIa
Кумарины	Витамин K ₁	КПК, СЗП, rVIIa, Фейба
Арикстра	Плазмаферез	rVIIa
Дабигатран, ривароксабан		rVIIa, Фейба

Результаты ТЭГ после введения 4,8 мг rVlla

после

Citrated kaolin

Проба: 06.02.2016 00:09-00:26



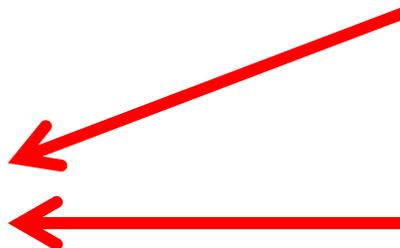
По данным ТЭГ: Нормокоагуляция по обоим звеньям гемостаза.

Черная линия – проба пациентки с каолином, пунктирная кривая – средняя графическая норма

Гемостаз при острой кровопотере: иерархия терапии



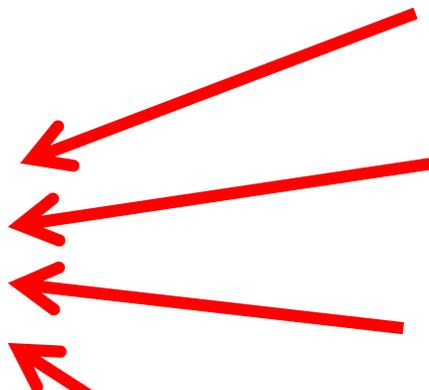
**Сосудисто-
тромбоцитарный
гемостаз**



**Концентрат
Тромбоцитов**

Десмопрессин

**Коагуляционный
каскад**



СЗП

Криопреципитат

**Концентраты
факторов
свертывания**

VIIa

**Система
фибринолиза**



**Ингибиторы
фибринолиза**

Системный гемостаз: криопреципитат



- Снижение фибриногена менее 1,0 г/л (у рожениц менее 2,0 г/л)

135 мл (6-8 доз) криопреципитата
(15 гр/литр)

Гемостаз при острой кровопотере: этапность нарушений

Дефицит фибриногена и тромбоцитопения



Дефект плотности тромба

Гиперфибринолиз и дефицит фактора XIII



Нарушение стабильности тромба

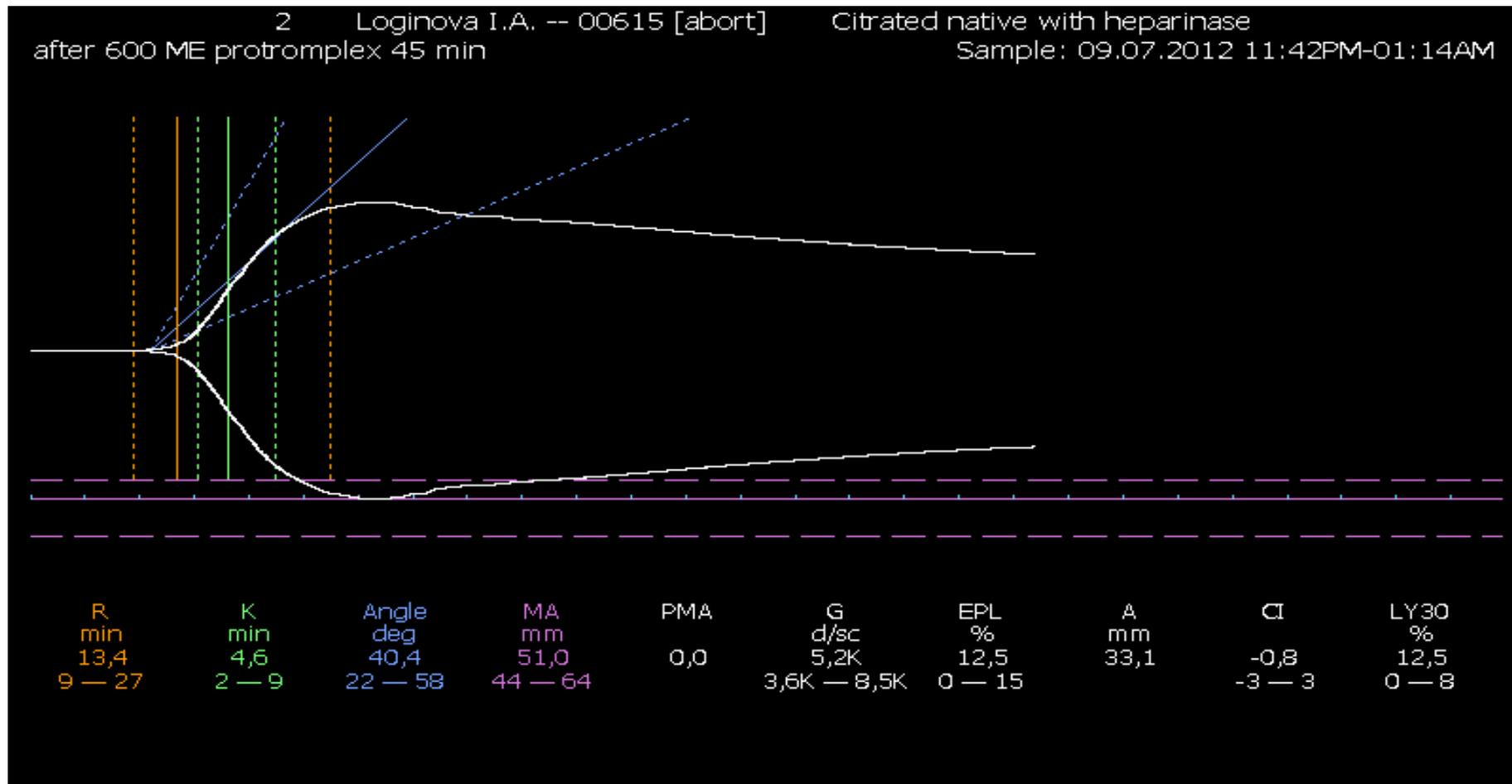
Множественный дефицит
факторов свертывания



Нарушение тромбообразования

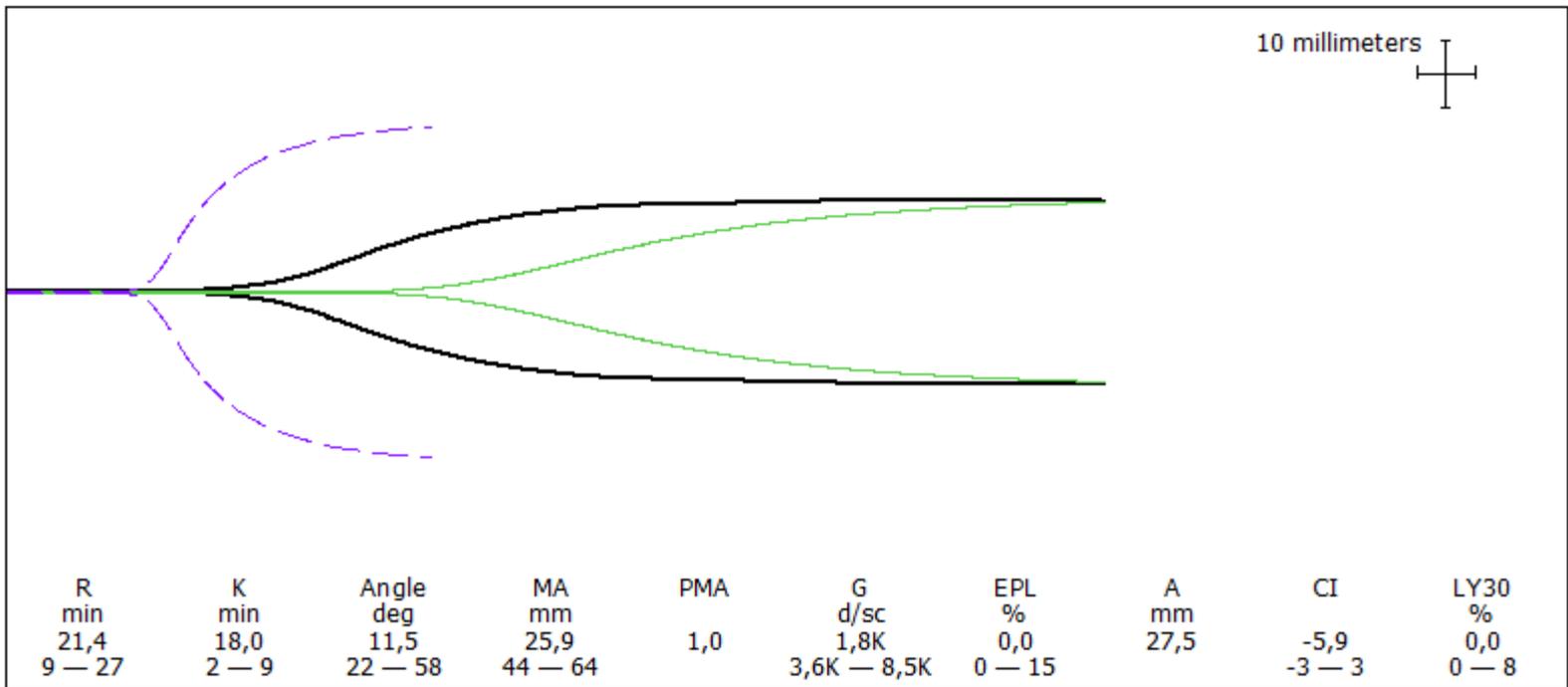
S. Kozek-Langeneker, 2007

Введено 4,8 мг Коагила. Через 45 минут добавлен Протромплекс 600 МЕ Кровотечение остановлено.



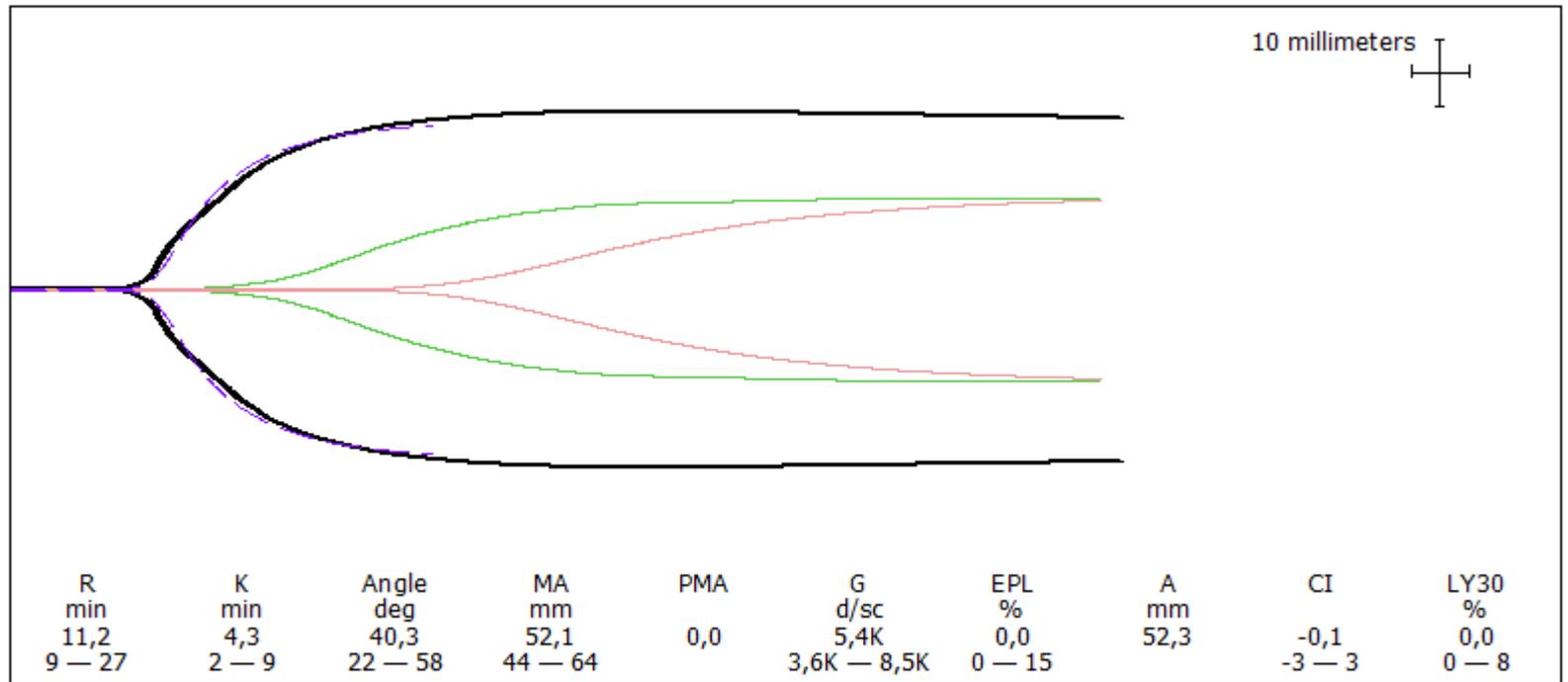
after protromplex 600 Ed 2

Citrated native
Sample: 26.02.2013 09:15AM-10:50AM



after tr i krio

Citrated native
Sample: 26.02.2013 02:46PM-04:22PM



Позвоните за внимание!

