



Микробиологическая диагностика, как основа рациональной антибиотикотерапии при жизнеугрожающих инфекциях

Куцевалова О.Ю.

Заведующая лабораторией клинической микробиологии

ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ

Главный внештатный специалист

по медицинской микробиологии МЗ РО



ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ - один из ведущих онкологических центров страны





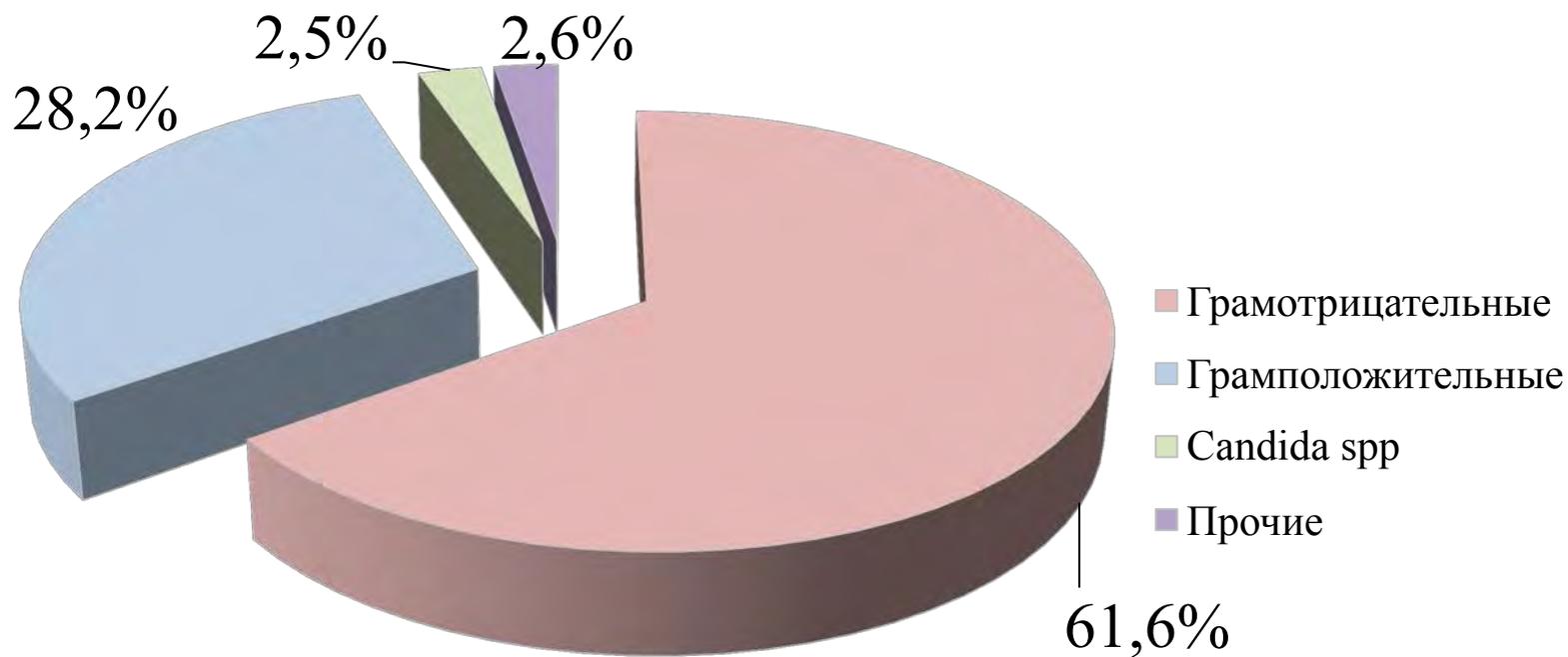
Современные проблемы и распространение антибиотикорезистентности

В XXI веке проблема антибиотикорезистентности приобрела особую значимость во всем мире. Резистентность к антибиотикам имеет огромное социально-экономическое значение и в развитых странах мира рассматривается как угроза национальной безопасности. Согласно оценкам международных экспертов, антимикробная резистентность является причиной более 700 тысяч смертельных случаев ежегодно (в том числе в Европе – 22 тысячи случаев). Предполагается, что к 2050 году эта цифра может увеличиться до 10 млн. человек.

С характеристикой наиболее проблемных возбудителей нозокомиальных инфекций и их устойчивости к антимикробным препаратам, можно ознакомиться на открытом онлайн ресурсе *«Карта антибиотикорезистентности»* – <https://amrmap.ru>.

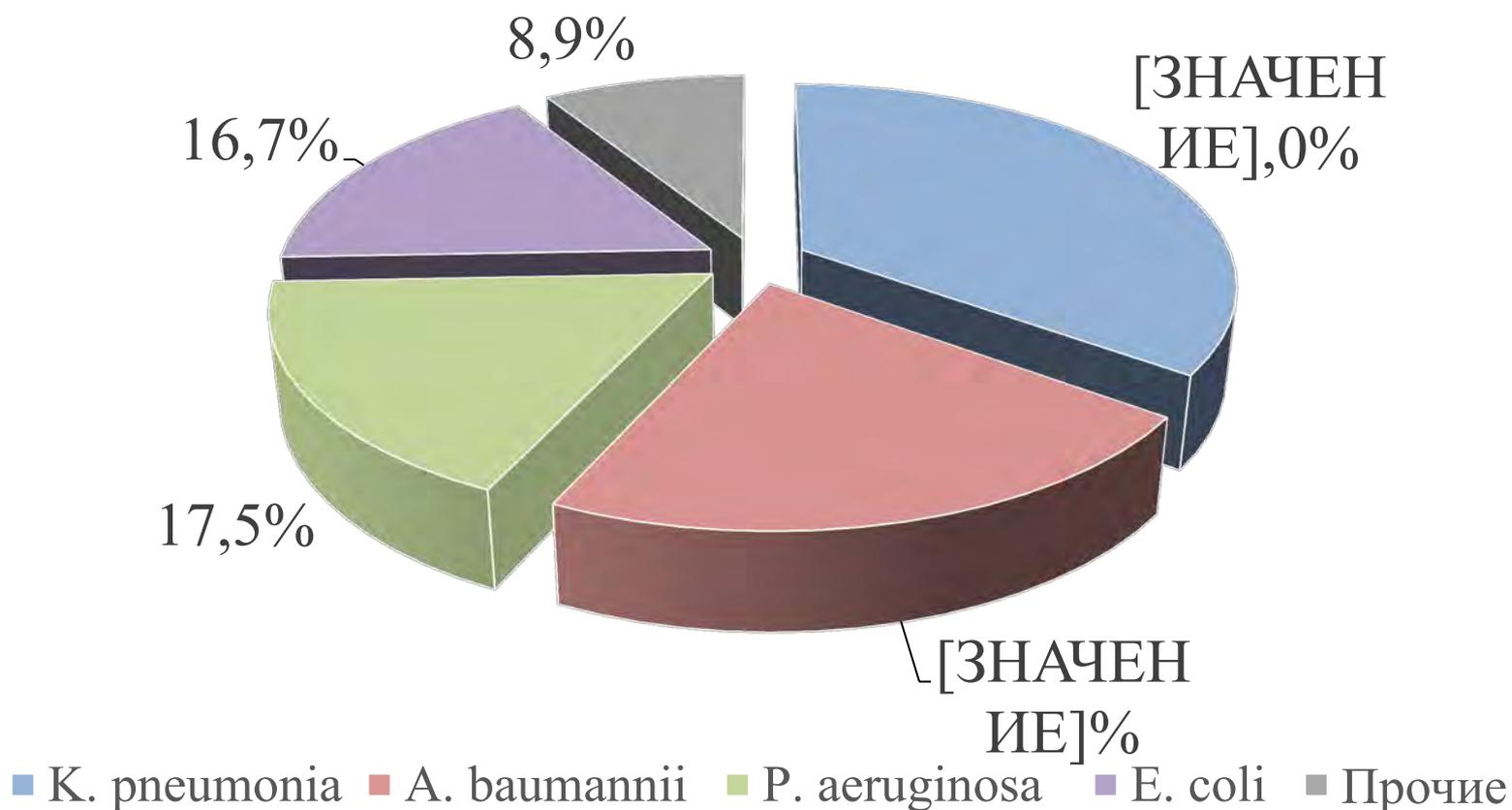


Распределение (%) по частоте встречаемости культур (n=3622)





Частота встречаемости исследуемых изолятов грамотрицательных бактерий (n=2232)





Новые возбудители инфекций кровотока

Achromobacter xylosoxidans — возбудитель внутрибольничных инфекций у пациентов с определенными иммуносупрессивными состояниями, такими как муковисцидоз, онкология и почечная недостаточность.

Burkholderia cepacia – инфекция может быть связана с молниеносной некротической пневмонией, бактерии устойчивы ко многим распространенным антибиотикам и способны приобретать устойчивость ко многим другим.

Ralstonia insidiosa - новый возбудитель внутрибольничных инфекций у пациентов с иммунодефицитом, в частности нозокомиальных инфекций кровотока. Возбудитель устойчив к аминогликозидам, β -лактамам, полимиксину В и карбапенемам.

Нет критериев для определения антибиотикочувствительности.



Частота встречаемости резистентности к цефалоспорином у шт. *K. pneumoniae* и *E. coli*

Микроорганизмы	Всего изолятов	Маркеры резистентности	Количество изолятов	%
<i>K. pneumoniae</i>	781	БЛРС	730	93,5
<i>E. coli</i>	372		281	75,5

Антибиотик	<i>K. pneumoniae</i> (n= 781)		<i>E. coli</i> (n= 372)	
	Ч + У	Р	Ч + У	Р
Цефотаксим	4,4	95,6 %	21,2	78,8 %
Цефтазидим	3,6	96,4 %	19,9	80,1 %
Цефепим	8,3	91,7 %	25,0	75,0 %



Частота встречаемости резистентности к карбапенемам у штаммов *K. pneumoniae* и *E. coli*

Микроорганизмы	Всего изолятов	Маркеры резистентности	Количество изолятов	%
<i>K. pneumoniae</i>	781	Карбапенемазы	273	34,9
<i>E. coli</i>	372		19	5,1

Антибиотик	<i>K. pneumoniae</i> (n= 781)		<i>E. coli</i> (n= 372)	
	Ч + У	Р	Ч + У	Р
Эртапенем	38,3	61,7 %	93,3	6,7 %
Меропенем	44,5	55,6 %	99,2	5,6 %
Имипенем	41,9	58,1 %	99,3	5,6 %



Генетические детерминанты (%)

шт. *K. pneumoniae* (n=781) и *E. coli* (n=372)

<i>K. pneumoniae</i>	781	БЛРС	730	93,5
		ОХА – 48–гр	86	11,0
		NDM + ОХА –48–гр	16	2,0
		NDM – гр	171	21,9
<i>E. coli</i>	372	БЛРС	281	75,5
		NDM – гр	15	4,0
		КРС+NDM – гр	4	1,1

9

Существенное (p=0,0027) увеличение частота встречаемости продуцентов NDM – групп в 2021 году.



Карбапенемазопродуцирующие энтеробактерии (CRE)

- обычно характеризуются пониженной чувствительностью к карбапенемам и в большинстве случаев устойчивы к цефалоспорином расширенного спектра таким как цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим и/или цефепим. Продуценты некоторых карбапенемаз (например, OXA-48-подобных), могут быть полностью *чувствительны* к цефалоспорином. Однако в настоящее время большинство карбапенемазопродуцирующих изолятов являются также и ко-продуцентами ферментов, гидролизующих цефалоспорины, таких как *ESBL CTX-M-типа*, и поэтому характеризуются *устойчивостью* и к цефалоспорином. **Продукция карбапенемаз имеет большое эпидемиологическое значение**, особенно в тех случаях, когда это приводит к пониженному уровню чувствительности к карбапенемам (имипенему, меропенему, эртапенему или дорипенему), то есть к увеличению МПК выше эпидемиологических точек отсечения (ECOFF), установленных EUCAST.



Генетические детерминанты (%) штаммов *A. baumannii* (n=491)

ОХА-24/40-гр	282	57,4
ОХА-23- гр	47	9,6
ОХА-24/40- и ОХА-23-гр	2	0,4
NDM- групп	160	32,6

73,0% штаммов A. baumannii резистентны к карбапенемам



Резистентность (%) к карбапенемам штаммов *P. aeruginosa* (n=390)

Имипенем	Меропенем
60,3 %	61,8 %

Генетические детерминанты

VIM групп	130	33,3 %
------------------	------------	---------------

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум»

«Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов»

(обновление 2022 г.)

В.Б. БЕЛОБОРОДОВ (МОСКВА), О.В. ГОЛОЩАПОВ (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ), В.Г. ГУСАРОВ (МОСКВА), А.В. ДЕХНИЧ (СМОЛЕНСК), М.Н. ЗАМЯТИН (МОСКВА), Н.А. ЗУБАРЕВА (ПЕРМЬ), С.К. ЗЫРЯНОВ (МОСКВА), Д.А. КАМЫШОВА (МОСКВА), Н.Н. КЛИМКО (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ), Р.С. КОЗЛОВ (СМОЛЕНСК), В.В. КУЛАБУХОВ (МОСКВА), М.А. ПЕТРУШИН (ТВЕРЬ), Ю.С. ПОЛУШИН (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ), Д.А. ПОПОВ (МОСКВА), В.А. РУДНОВ (ЕКАТЕРИНБУРГ), С.В. СИДОРЕНКО (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ), Д.В. СОКОЛОВ, И.В. ШЛЫК (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ), М.В. ЭЙДЕЛЬШТЕЙН (СМОЛЕНСК), С.В. ЯКОВЛЕВ (МОСКВА)



Перечень полирезистентных возбудителей, рассматриваемых в рамках данных рекомендаций, может быть изменен в последующих редакциях рекомендаций при изменении эпидемиологической ситуации

- Энтеробактерии (представителя порядка Enterobacterales), продуцирующие БЛРС, (альтернативная аббревиатура –ESBL)
- Энтеробактерии (представителя порядка Enterobacterales), продуцирующие карбапенемазы
- *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам
- *Acinetobacter* spp., устойчивые к карбапенемам
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Staphylococcus aureus*, устойчивые к β -лактамамным антибиоткам, за исключением анти-MRSA-цефемов (метициллинорезистентные штаммы *S. aureus* – MRSA)
- *Enterococcus* spp., устойчивые к ванкомицину (VRE)
- *Streptococcus pneumoniae*, устойчивые к пенициллину
- *Candida* spp., устойчивые к флуконазолу
- *Aspergillus* spp.
- Возбудители мукормикозов



Важным моментом в выборе антибиотика для эмпирического назначения является правильная стратификация госпитализированных пациентов по риску наличия резистентных возбудителей.

Тип пациента	Тип I	Тип II	Тип IIIa	Тип IIIb	Тип IV
Характер инфекции	Внебольничная	Внебольничная с факторами риска продуцентов БЛРС, энтеробактерий, устойчивых к ФХ и/или DRSP	Нозокомиальная без факторов риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ИК
Обращение за медицинской помощью или госпитализация	Не было обращений за медицинской помощью в последние 3 месяца	Обращение за медицинской помощью (дневной стационар поликлиники, гемодиализ, нахождение в учреждениях длительного ухода) или госпитализация в последние 3 месяца	Длительность нахождения в стационаре ≤ 7 дней (вне ОРИТ), отсутствие оперативных вмешательств	Длительность нахождения в стационаре > 7 дней (в ОРИТ > 3 дней) или инфекция, возникшая после оперативных вмешательств	Пациенты III типа с лихорадкой > 38,0 °С более 6 дней, сохраняющейся на фоне адекватной антибактериальной терапии, и санированным очагом инфекции при наличии следующих факторов:
Терапия антибиотиками > 1 суток	Не было АБТ в течение последних 90 дней	Предшествующая АБТ (в последние 90 дней)	Не получал АБТ или антибактериальную профилактику более 24 часов	Предшествующая антибактериальная терапия	<ol style="list-style-type: none"> Распространенная (2 и более локусов) колонизация <i>Candida spp.</i> Наличие двух и более факторов риска инвазивного кандидоза: <ul style="list-style-type: none"> в/в катетер; лапаротомия; полное парентеральное питание; применение глюкокортикоидов или иммуносупрессантов
Характеристика пациента	Пациенты без тяжелой сопутствующей патологии	Тяжелая сопутствующая патология (ХПН, цирроз печени, сахарный диабет, алкогольная висцеропатия, наркомания, ВИЧ)	Любые пациенты	Тяжелое течение основного заболевания или наличие тяжелой коморбидности	
Дополнительные факторы риска ПРВ	Нет	Поездка за границу в регион с высоким уровнем ПРВ	Нет	Факторы риска MRSA, карбапенем-устойчивых энтеробактерий, <i>P. aeruginosa</i> / <i>Acinetobacter</i>	Предшествующая терапия/профилактика азолами
Вероятные полирезистентные возбудители или грибы <i>Candida</i>	Нет	Энтеробактерии – продуценты БЛРС и/или устойчивые к ФХ или DRSP	Энтеробактерии – продуценты БЛРС	Энтеробактерии – продуценты БЛРС и карбапенемаз; MRSA; НФГОБ	Те же бактерии (IIIb тип) + <i>Candida spp.</i>

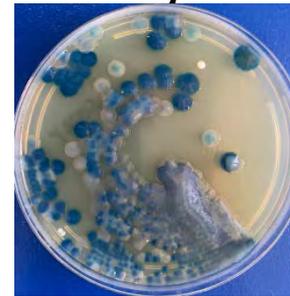
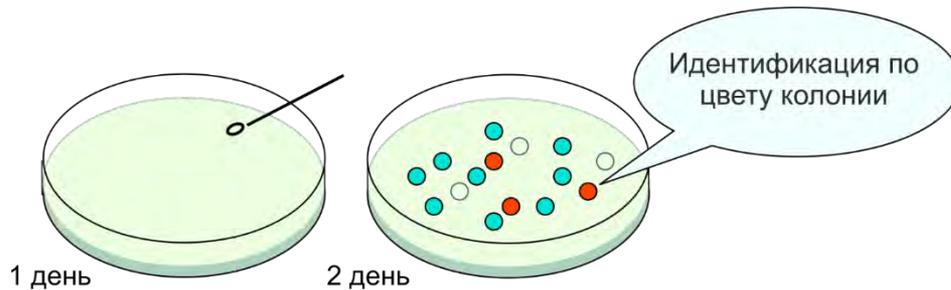
Обозначения: БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра; ПРВ – полирезистентные возбудители; ИК – инвазивный кандидоз; ФХ – фторхинолоны; DRSP – полирезистентный *Streptococcus pneumoniae*; MRSA – метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus*; НФГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*)

С.В. Яковлев, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко и соавт. Российские клинические рекомендации «Стратегия Контроля Антимикробной Терапии при оказании стационарной медицинской помощи» (Программа СКАТ) 2018 г.

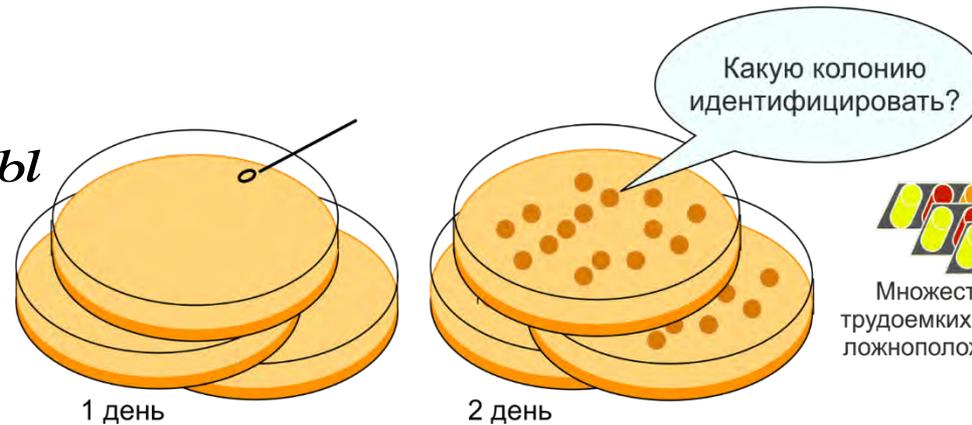


Экономия времени и средств

Хромогенные среды



Традиционные среды



Множество дорогостоящих и трудоемких тестов для отсеивания ложноположительных результатов

3 день



Методы выявления наиболее значимых детерминант антибиотикорезистентности

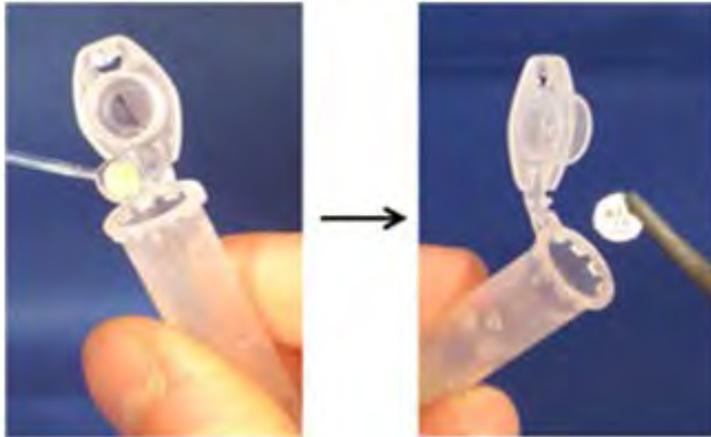
Фенотипическое определение чувствительности – это Определение чувствительности к карбапенемам и другим антимикробным препаратам, включая препараты, потенциально активные против устойчивых к карбапенемам штаммов, диско-диффузионным методом в соответствии с актуальной версией Клинических рекомендаций «Определение чувствительности к антимикробным препаратам»

СИМ представляет собой простой, малозатратный и эффективный тест для выявления продукции карбапенемаз у грамотрицательных бактерий. Оригинальный СИМ тест не позволяет дифференцировать сериновые и металлобета-лактамазы, а также проводить точное типирование карбапенемаз и выявлять копродукцию нескольких ферментов. Для дифференцировки карбапенемаз предложена модификация метода инактивации карбапенемов с ЭДТА.

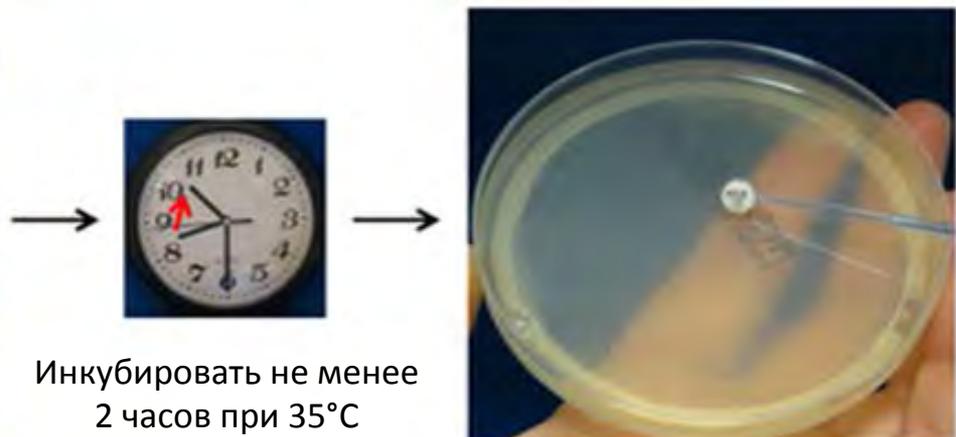
Типирование карбапенемаз – это наиболее полная характеристика карбапенемаз с помощью ПЦР-метода.



Метод инактивации карбапенемов



Суспендировать полную 10 мкл петлю тестируемой культуры в 0,4 мл H₂O. Поместить в пробирку с суспензией диск с меропенемом 10 мкг



Инкубировать не менее 2 часов при 35°C

Инокулировать агар Мюллер-Хинтон *E. coli* ATCC 25922. Поместить на чашку диск, полученный на предыдущем этапе



Инкубировать не менее 6 часов при 35°C



«+» результат: карбапенемазная активность

«-» результат: карбапенемазной активности нет



CHROMagar предлагает селективные добавки, специально разработанные для скрининга микроорганизмов, у которых есть приобретенная резистентность к Карбапенемам





Выявление устойчивости к карбапенемам представителей порядка Enterobacterales

- Фенотипическое определение чувствительности
- Выявление продукции карбапенемаз у энтеробактерий

Метод инактивации карбапенемов (CIM - тест)

Типирование карбапенемаз с помощью иммунохроматографических тестов и молекулярно-биологических методов

<https://youtu.be/Cz6yuh2h7e4>



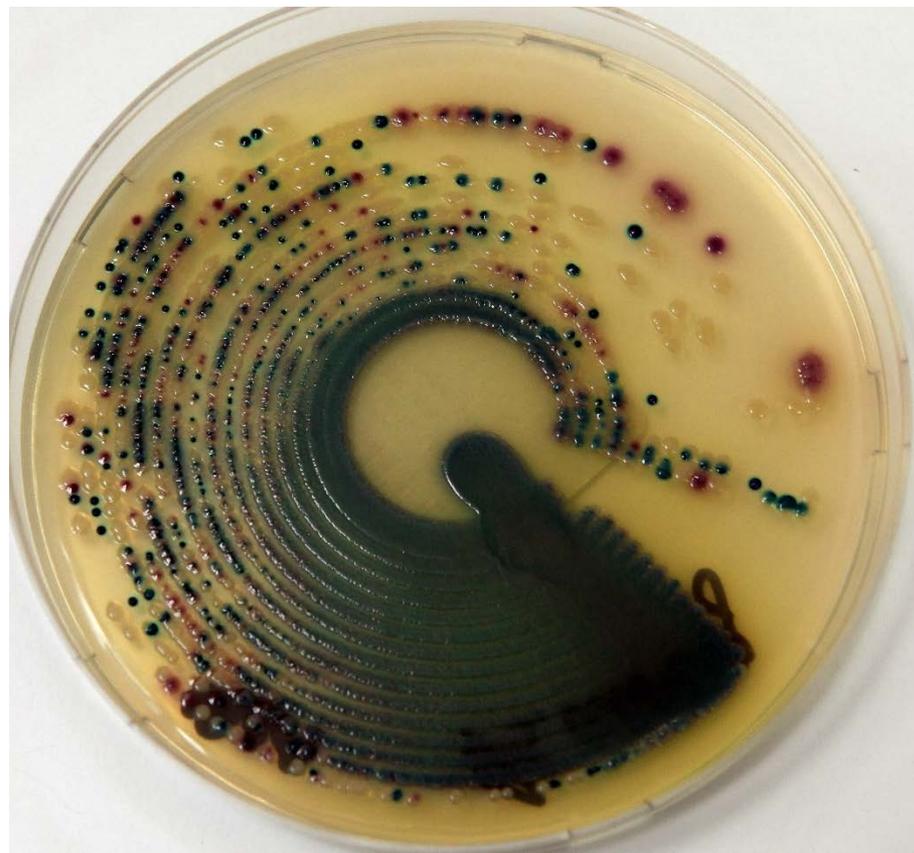
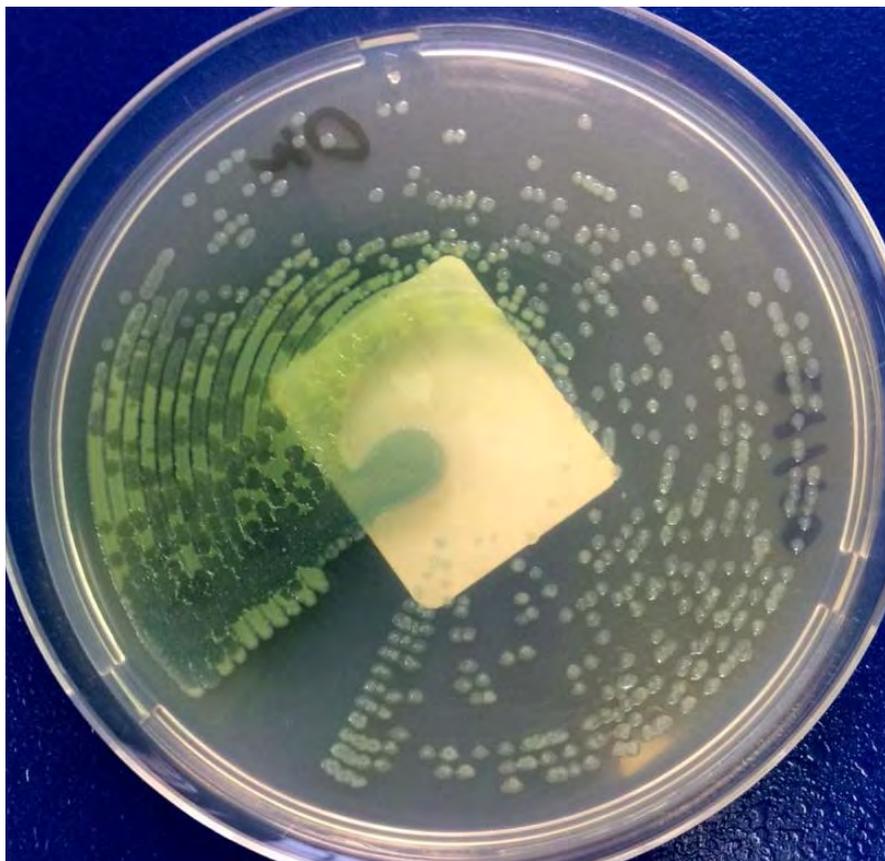
Выявление устойчивости к карбапенемам у *P. aeruginosa*

- Фенотипическое определение чувствительности Карбапенемы, к которым следует определять чувствительность *P. aeruginosa*: меропенем (обязательно), имипенем (обязательно), дорипенем (опционно, если чувствительность к дорипенему не определяется, чувствительность к нему оценивается по результатам определения чувствительности к меропенему).
- Выявление продукции карбапенемаз

<https://youtu.be/Cz6yuh2h7e4>

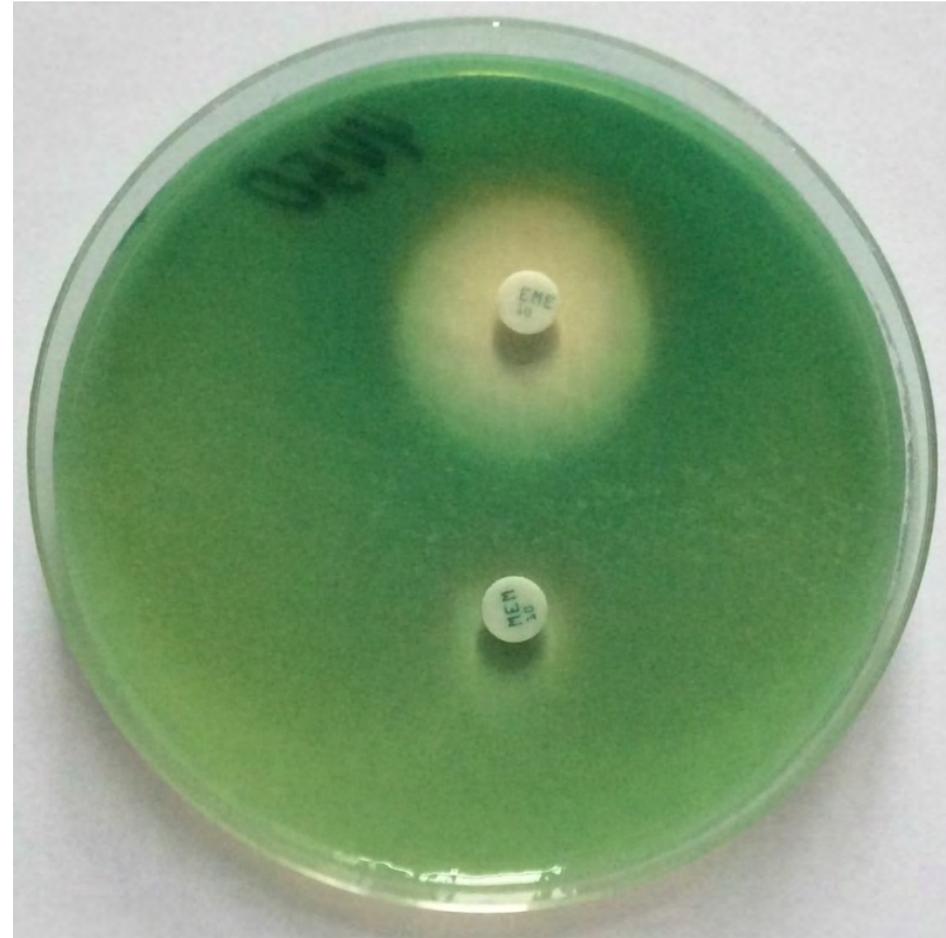
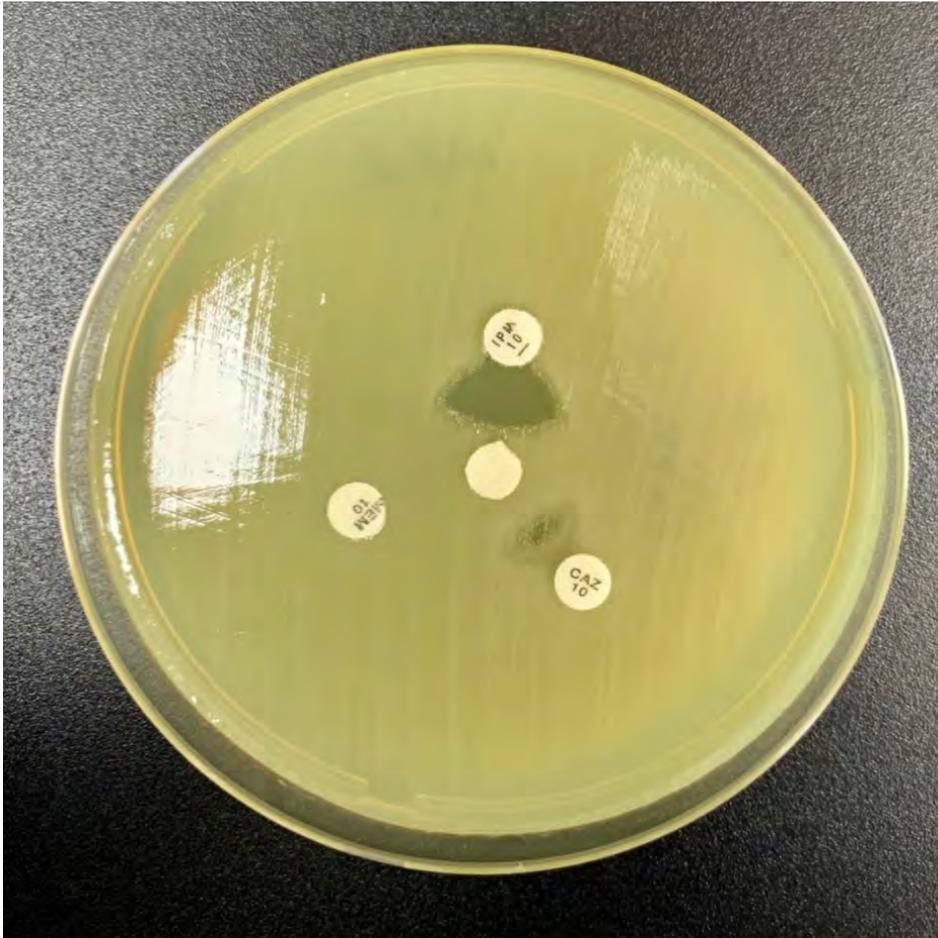


Скрининг на CHROMagar Orientation





Выявление устойчивости к карбапенемам у *P.aeruginosa*



Диски с цефтазидимом, имипенемом и меропенемом

Определение чувствительности к карбапенемам



Выявление устойчивости к карбапенемам у *Acinetobacter* spp.

➤ Фенотипическое определение чувствительности

Карбапенемы, к которым следует определять чувствительность Acinetobacter spp.: меропенем (обязательно), имипенем (обязательно), чувствительность к дорипенему оценивается по результатам определения чувствительности к меропенему.

➤ Выявление продукции карбапенемаз

<https://youtu.be/Cz6yuh2h7e4>



Выявление β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у энтеробактерий

Наиболее частыми продуцентами БЛРС являются Escherichia coli и Klebsiella pneumoniae, однако продукция БЛРС встречается и у всех других клинически значимых видов энтеробактерий.

➤ Фенотипическое определение

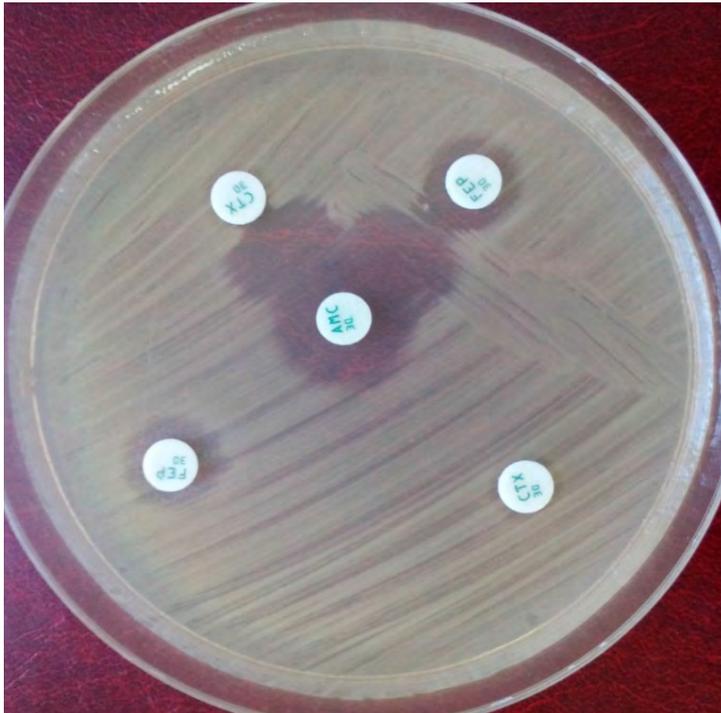
Первичный посев на CHROMagar ESBL



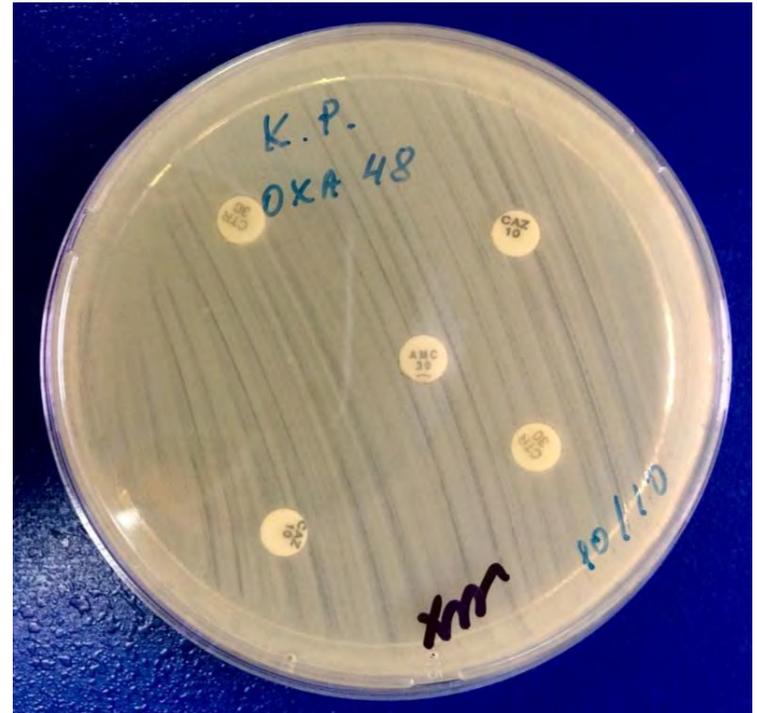


Выявление β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у энтеробактерий

Расширение зоны подавления роста между одним или несколькими дисками с оксимино- β -лактамами и диском, содержащим клавулановую кислоту, указывает на наличие ESBL. Независимо от абсолютных значений диаметров зон подавления роста штаммы, продуцирующие ESBL, рассматриваются как устойчивые ко всем пенициллинам, цефалоспорином (за исключением цефамицинов) и монобактамам.



В

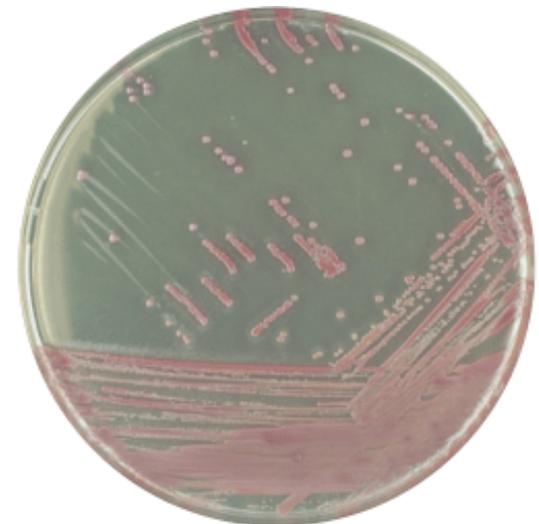




Выявление метициллинорезистентных *S.aureus* (MRSA)

- Фенотипический метод
- Диско-диффузионный метод
- Молекулярно-биологический метод

Первичный посев на CHROMagar MRSA





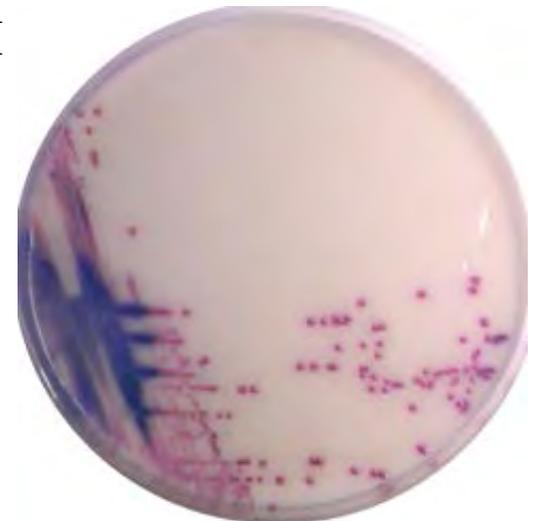
Выявление устойчивости *E. faecium* и *E. faecalis* к ванкомицину

Применение гликопептидов (ванкомицина, телаванцина, тейкопланина) при инфекциях, вызванных такими штаммами малоэффективно

- Фенотипические методы
- Молекулярно-биологические методы

Первичный посев на CHROMagar VRE

<https://youtu.be/Cz6yuh2h7e4>





Критерии чувствительности EUCAST 2021

Антибиотики	Пограничные МПК, мг/л		Пограничные зоны, мм		Примечания
	S ≤	R >	S ≤	R >	
Enterobacterales					
Меропенем	2	8	22	16	I – 4 и 8 мг/л
Тигециклин	0,5	0,5	18	18	Только для E.coli
Колистин	2	2	Нет	Нет	Метод серийных разведений
Фосфомицин	32	32	21	21	Только для E.coli
A. baumannii					
Меропенем	2	8	21	15	I – 4 и 8 мг/л
Тигециклин	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет критериев
Колистин	2	2	Нет	Нет	Метод серийных разведений



Антибиотики для реализации карбапенем-замещающей стратегии

Цефепим/сульбактам ± амикацин
Цефотаксим/сульбактам ± амикацин
Цефтолозан/тазобактам
Цефтазидим/авибактам
Тигециклин ± амикацин
ИМВП: фосфомицин, амикацин

*** ± тигециклин
Цефепим/сульбактам ± ***
Цефепим/сульбактам ± тигециклин
*** + рифампин

ESBL

A. baumannii

CRE

P. aeruginosa

Цефтазидим/авибактам ± азтреонам
Цефтазидим/авибактам ± тигециклин
Цефтазидим/авибактам ± ***
*** + тигециклин
*** + фосфомицин
Тигециклин + фосфомицин
Цефепим/сульбактам + ***

Цефтолозан/тазобактам
Цефтазидим + амикацин
Цефтазидим/авибактам ± ***
Цефепим + амикацин
Цефепим/сульбактам ± азтреонам
ПИП/ТАЗО + амикацин ± фосфомицин

Полимиксин / колистиметат натрия



К.pneumoniae, продуцирующие БЛРС

- Биापенем
- Эртапенем
- Меропенем
- Дорипенем
- Имипенем/циластатин
- Тигециклин
- Цефепим/сульбактам *(Большинство штаммов К.pneumoniae устойчиво. При лечении тяжелых инфекций использовать только при наличии чувствительности к пиперациллин/тазобактаму или цефтолозан/тазобактаму)*

Антибиотики для комбинации

Амикацин, гентамицин, фосфомицин



E.coli, продуцирующие БЛРС

- Цефепим/сульбактам
- Биапенем
- Эртапенем
- Меропенем
- Дорипенем
- Имипенем/циластатин
- Тигециклин
- Пиперациллин/тазобактам

Антибиотики для комбинации

Амикацин, гентамицин, фосфомицин

<https://youtu.be/Cz6yuh2h7e4>



Карбапенемрезистентные (CPR) штаммы *P. aeruginosa*

- Цефтолозан/тазобактам
- Цефтазидим/авибактам
- Азтреонам
- Колистиметат натрия
- Полимиксин В

Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами

Биапенем, меропенем, дорипенем,
имипенем/циластатин, амикацин, фосфомицин,

<https://youtu.be/Cz6yuh2h7e4>



Карбапенемрезистентные штаммы Enterobacterales

- Цефтазидим/авибактам
- Тигециклин
- Биапенем
- Меропенем

Антибиотики для комбинации

Колистиметат натрия, полимиксин В, азтреонам, амикацин, гентамицин, фосфомицин

<https://youtu.be/Cz6yuh2h7e4>



Карбапенемрезистентные штаммы *Acinetobacter spp*

- Колистиметат натрия
- Полимиксин В
- Цефепим/сульбактам
- Цефоперазон/сульбактам
- Ампициллин/сульбактам

Антибиотики для комбинации

Тигециклин, ко-тримоксазол, амикацин, биापенем, меропенем, дорипенем

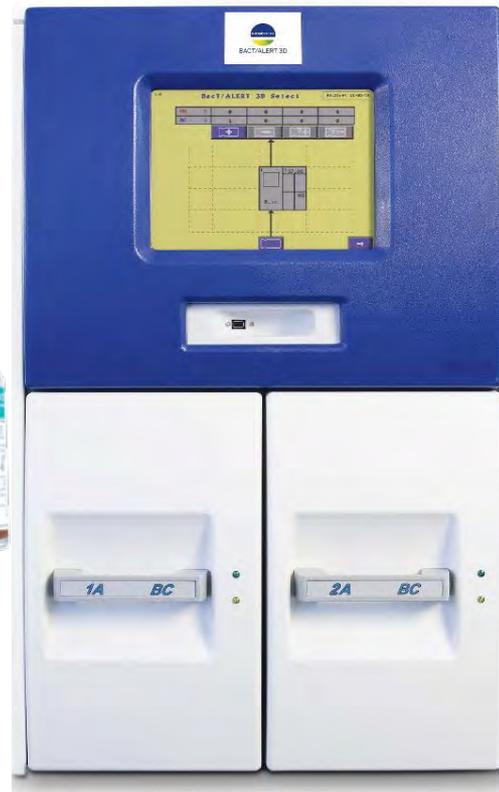
<https://youtu.be/Cz6yuh2h7e4>



Stenotrophomonas maltophilia

- Ко-тримаксозол (в комбинации с тигециклином или левофлоксацином)
- Тигециклин (в комбинации с ко-тримаксозолом или левофлоксацином)
- Левофлоксацин (в комбинации с ко-тримаксозолом или тигециклином)
- Цефепим/сульбактам (+Азтреонам (2г х 3 р/сут. При неэффективности других режимов терапии))

<https://youtu.be/Cz6yuh2h7e4>







Метод инактивации карбапенемов (Carbapenem inactivation method, CIM)

CIM представляет собой новый простой и эффективный тест для выявления продукции карбапенемазы у грамотрицательных бактерий (van der Zwaluw K, et al. PLoS One. 2015 Mar; 23:10(3):e0123690).

Руководителям органов управления здравоохранением муниципальных образований главным врачам ЦГБ, ЦРБ, областных ЛПУ

Стандартное микробиологическое оборудование (вortex, денситометр, термостат)

Дистиллированная или деионизированная (MIII-Q) вода

Стерильный физиологический раствор

Исследуемые

Индикаторы

Диск с меропенемом

Чашки Петри

Процедура теста

1. Подготовка

2. Инкубация

3. Визуальная оценка

4. Интерпретация

5. Контроль

6. После завершения процедуры

7. Параллельно нанести диск с меропенемом из пробики с отрицательным контролем.



ПРАВИТЕЛЬСТВО РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ
МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Почтовый адрес: ул. 1-й Конной Армии, 33
г. Ростов-на-Дону, 344029
Тел. (863) 242-30-96 факс 223-77-91

1-мил: info@zdravnet.ru
ОКПО 00086585, ОГРН 1026103168904
ИНН/КПП 6163049814/616301001

от 19.04.18 № 11-2214/1893

На № _____ от _____

О проведении семинара

Уважаемые коллеги!

В соответствии с планом основных мероприятий Управления здравоохранения Ростовской области, 05 декабря 2018 г. в ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России проводится научно-практический семинар для врачей-бактериологов и биологов на тему: «Актуальные проблемы практического микробиолога».

Место проведения: ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, Ростов-на-Дону, ул. 14-линия 63, конференц-зал (2 этаж радиологического корпуса).

Основная тема семинара будет посвящена «Клинической практике по определению чувствительности и фенокситическим механизмам резистентности».

Предлагаю командировать для участия в семинаре специалистов-бактериологов (микробиологов), биологов и других специалистов.

Приложение: программа конференции на 2-х л.



инкубации 8 часов при 35°C

риальный изолят продуцирует карбапенемазы, то видна желтого индикаторного штамма *E.coli* ATCC 25922, темная зона. Если изолят не продуцирует карбапенемазы, четко видна зона ингибирования диска с меропенемом.

ПРАВИТЕЛЬСТВО РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ
МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Почтовый адрес: ул. 1-й Конной Армии, 33
г. Ростов-на-Дону, 344029
Тел. (863) 242-30-96 факс 223-77-91

E-mail: minzdrav@zdravnet.ru
ОКПО 00086585, ОГРН 1026103168904
ИНН/КПП 6163049814/616301001

от 19.04.18 № 11-2214/1893

Уважаемые коллеги!

Информирую о том, что в марте 2018г. на сайте www.antibiotic.ru в разделе главного внештатного специалиста МЗ РФ по клинической микробиологии и антимикробной резистентности опубликована новая версия «Клинических рекомендаций по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам».

В целях улучшения качества исследований по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, прошу довести данную информацию до сведения заинтересованных специалистов.

По всем вопросам внедрения данного документа в практику работы лаборатории обращаться к главному внештатному специалисту по клинической микробиологии МЗ РО, заведующей лабораторией клинической микробиологии ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ Куцваловой Ольге Юрьевне.

Контактные телефоны: (863) 200 1000 (доб.621), (863) 3000 200 (доб.621), 8-905-453-02-15, e-mail: olga_kutsevalova@mail.ru.





Благодарю за внимание