

## ATIPINIS HEMOLIZINIS UREMINIS SINDROMAS. KLINIKINIS ATVEJIS

Rasa Bliūdžiūtė<sup>1</sup>, Dalia Stelmokaitė<sup>1</sup>, Asta Stankuvienė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas,

<sup>2</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kauno klinikų Nefrologijos klinika

**Raktažodžiai:** aHUS, ekulizumabas, trombotinė mikroangiopatija, pakaitinė plazmos terapija.

### Santrauka

Atipinis hemolizinis ureminis sindromas (aHUS) yra retas klinikinis sindromas, pasireiškiantis iki 2 žmonių milijonui gyventojų per metus, kuriam būdinga mikroangiopatinės hemolizinės anemijos, trombocitopenijos bei ūminės inkstų pažeidimo triada. Sindromo patogenezinis mechanizmas aiškinamas dėl genetinių mutacijų arba įgytų autoantikūnų suaktyvėjusia komplekto sistema, lemiančią endotelio pažeidimą ir mikrovaskulinę trombozę. aHUS diagnostika remiasi kitų ligų ir trombozės mikroangiopatijos (TMA) priežasčių atmetimu. Ligos gydymas turi būti pradėtas kuo skubiau, per 24 valandas, dėl greito progresavimo, galimo galutinės stadijos inkstų funkcijos nepakankamumo išsivystymo ar net letalios baigties. Straipsnyje pristatomas aHUS klinikinis atvejis, kai diagnozė įtarta paūmėjus TMA simptomams COVID-19 infekcijos fone, o patvirtinus diagnozę pradėtas medikamentinis gydymas ekulizumabu, padėjusiu pasiekti reikšmingą klinikinį pagerėjimą.

### Įvadas

Hemolizinis ureminis sindromas (HUS) yra klinikinis sindromas, kuriam būdinga mikroangiopatinės hemolizinės anemijos (sumažėjęs hemoglobino (Hb), haptoglobino bei padidėjęs laktatdehidrogenazės (LDH) kiekis), trombocitopenijos bei ūminės inkstų pažeidimo triada [1–4]. Apie 10 proc. sergančiųjų HUS nustatomas atipinis hemolizinis ureminis sindromas (aHUS), kurio patogenezinis mechanizmas aiškinamas genetinių mutacijų arba įgytų autoantikūnų sukeltu nekontroliuojamu alternatyvaus komplekto sistemos kelio suaktyvėjimu (padažnėja C3 skilimas, dėl kurio sustiprėja membranos atakuojančio komplekso – C5b-C9 – susidarymas), lemiančiu endotelio pažeidimą ir mikrovaskulinę trombozę [2–5]. aHUS dažniau pasireiškia sporadiškai, bet

gali būti ir paveldimas autosominiu dominantiniu arba autosominiu recesyviniu būdu, tačiau, net ir turint genetinę mutaciją, gali būti reikalingas papildomas aHUS klinikinį pasireišimą išprovokuojantis veiksnys – nėštumas, virusinė infekcija, navikas, organo transplantacija, vakcinos, vaistai [2,6].

aHUS yra retas susirgimas, galintis pasireikšti bet kuriame gyvenimo etape nuo kūdikystės iki suaugusiojo amžiaus. Pagal Europoje ir JAV atliktus klininius tyrimus, susirgimo dažnis pasaulyje yra nuo mažiau nei vieno iki beveik dviejų susirgimų milijonui gyventojų per metus, panašus lyčių bei skirtingų amžiaus grupių atžvilgiu. Sergantiems aHUS būdinga prasta prognozė – apie 50 proc. sergančiųjų pasireiškia galutinės inkstų funkcijos nepakankamumas, mirtinumumas siekia iki 25 procentų [1–3,5,7].

aHUS diagnozuojamas atmetant kitas galimas ligas ir trombotinės mikroangiopatijos priežastis: šiga toksino sukeltą HUS bei ADAMTS13 trūkumo (<10%) sukeltą trombozinę trombocitopeninę purpurą (TTP) [1,2,4,8]. aHUS kliniškai pasireiškia kaip ir HUS būdinga triada, prie kurios dažnai prisideda ir vidutinė arba sunki arterinė hipertenzija (AH). Apie 20 proc. sergančiųjų nustatomi ir ekstrareninės ligos požymiai, pasireiškiantys centrinės nervų sistemos, virškinimo, kardiovaskulinės, kvėpavimo sistemos, periferinių kraujagyslių ar skeleto raumenų pažeidimais [2,3,6].

**Tyrimo tikslas** – pristatyti pacientės, sergančios atipiniu hemoliziniu ureminiu sindromu, klinikinį atvejį bei išnagrinėti naujausią mokslinę literatūrą apie aHUS etiologiją, paplitimą, klinikinę raišką bei diagnostikos ir gydymo galimybes.

### Klinikinis atvejis

60 m. pacientė planine tvarka stacionarizuota į nefrologijos skyrių, dėl gydymui rezistentiškos, 6 grupių vaisiais koreguojamos arterinės hipertenzijos (AH), dažnai >200/120mmHg. Stacionarizavimo metu stebimos edemos kojose iki kelių. Pacientė skundėsi gerklės skausmu. Pakar-

tojus SARS-CoV-2 RNR tyrimą, diagnozuota Covid-19 liga. Pacientė izoliuota nefrologijos skyriaus Covid-19 poskyryje.

Iš anamnezės žinoma, kad 2003 m. pabaigoje pacientė stacionarizuota dėl atsiradusios hipertenzijos (arterinis kraujospūdis (AKS) 180/95 mmHg), viduriavimo bei bendro silpnumo. Atlikus laboratorinius tyrimus, rasta anemija (Hb 57g/l), hiperbilirubinemija, blogėjanti inkstų funkcija (kreatininas 353 – 641 mkmol/l), padidėjęs LDH (1570 IU/l). Ryškėjant ureminei intoksikacijai, pradėtos hemodializės (HD), o HUS gydymui pradėta taikyti plazmaferezė ir prednizolonas 1 mg/kg. Atlikta diagnostinė inksto biopsija, kurios išvada – lėtinė trombinė mikroangiopatija. Dėl ūmaus inkstų funkcijos nepakankamumo, HD pradžioje taikytos per centrinę venos kateterį (CVK), vėliau per suformuotą arterioveninę fistulę (AVF), po kelių mėnesių pagerėjus inkstų funkcijai – HD nebetaikytos, nustatyta 2 lėtinės inkstų ligos (LIL) stadija. 2004 m. rugsėjo mėn. įvyko ligos atkrytis – atsinaujino hemolizė, stebėtas LDH padidėjimas, skirtas gydymas plazmafereze (5 procedūros). Stebėtas teigiamas gydymo atsakas – vėl pagerėjo inkstų funkcija, išnyko hemolizės požymiai, pacientė išleista ambulatorinei priežiūrai. 17 m. atkryčių nebuvo, pacientė stebėta šeimos gydytojo. Nuo 2018 m. stebėta vėl blogėjanti inkstų funkcija, 2020 m. nustatyta 4 LIL stadija.

Šio stacionarizavimo metu Covid-19 infekcijos fone atsirado ryškėjanti anemija ir eritrocitų masės transfuzijos (EMT) poreikis (Hb 77g/l), trombocitopenija ( $99 \times 10^9/l$ ), didėjantis LDH kiekis ir mažėjantis haptoglobino kiekis (0,03 g/l), pablogėjo inkstų funkcija (dinamikoje kreatininas 259 – 337 mkmol/l) – diagnozuotas TMA paūmėjimas. Pradėta plazmos terapija, kurią skiriant inkstų funkcijos blogėjimas buvo stabilizuotas, sumažėjo hemolizę atspindintys rodikliai, tačiau efektas buvo laikinas.

Stacionare pacientei atlikti tyrimai ekskliuduoti kitas ligos priežastis: atliktas tėkmės citometrijos tyrimas dėl paroksizminės naktinės hemoglobinurijos, paimti sisteminių ligų žymenys dėl galimų antrinio HUS priežasčių, tačiau šias ligas rodančių duomenų nerasta. Konsultuota gydytojo genetiko, paimtas kraujas DNR išskyrimui – būdingų aHUS patogeninių komplemento sistemos mutacijų nerasta. Konsiliumo metu pagal klinikinę eigą atmetus kitas priežastis bei sulaukus ADAMS 13 aktyvumo tyrimo rezultato (0,91 kU/L), diagnozuotas aHUS atkrytis. Siekiant visiškai sustabdyti hemolizę ir užkirsti kelią tolesniam inkstų funkcijos blogėjimui, nuspręsta skirti gydymą ekulizumabu. Retų inkstų ligų centro inicijuoto daugiadalykės specialistų komandos konsiliumo metu 2022-03-18 nutarta kreiptis į Valstybinę ligonių kasą (VLK) dėl ekulizumabo kompensavimo.

Stabilizavus būklę ir laukiant vaisto kompensavimo patvirtinimo, pacientė išleista gydytis ambulatoriškai ir pa-

skiepyta vakcina nuo meningokokinės infekcijos. Po stacionarinio gydymo inkstų funkcija buvo pagerėjusi, hemolizė apirimusi, vėliau dinamikoje IF pradėjo blogėti (kreatininas 403 mkmol/l), atsirado aktyvios hemolizės požymių (padidėjęs LDH – 429 IU/l ir sumažėjęs haptoglobino kiekis – 0,02 g/l), tačiau anemija neprogresavo, todėl papildomo gydymo nereikėjo. Belaukiant ekulizumabo kompensacijos, 2022-05-03 įvyko išeminis galvos smegenų insultas su kairiųjų galūnių hemipareze. Po stacionarinio gydymo paskirta reabilitacija.

2022 m. birželio mėn. gautas VLK leidimas dėl ekulizumabo kompensavimo: 2022-06-10 sulašinta pirmoji dozė (900 mg). Prieš skiriant vaistą, tyrimuose stebėta persistuojanti hemolizė, ryškėjanti anemija, didėjantis serumo kreatininas ir saiki hiperkalemija. Po 2 vaisto dozių pradėjo mažėti kreatinino kiekis, stebėta normokalemija, trombocitopenija su teigiama dinamika, tačiau išliko padidėjęs LDH bei mažas haptoglobino kiekis. Pacientė niekuo nesiskundė, vaisto komplikacijų nepasireiškė. Po 2 mėn. nuo gydymo ekulizumabu pradžios pasiekta hematologinė remisija: išnyko hemolizė, normalizavosi trombocitų skaičius. Gydymo metu pagerėjo AH kontrolė, išnyko neurologinė simptomatika, stabilizavosi inkstų funkcija (kreatininas 298 mkmol/l).

### Diskusija

Atipinis hemolizinis ureminis sindromas – tai reta, grėsminga gyvybei liga, kurios diagnostika sudėtinga, nes nėra tikslių ligai specifinių kriterijų, o dėl ligos blogos baigties gydymas turėtų būti pradėtas nedelsiant.

Ilgą laiką vienintelis gydymo būdas buvo pakaitinė plazmos terapija (PPT). Ji atliekama plazmos infuzijos (PI) arba plazmos pakeitimo (PP) būdu. PPT tikslas – pašalinti kraujyje esančius mutavusius komplemento sistemos faktorius arba autoantikūnus, taip pat citokinus, sukeliančius endotelio disfunkciją ir skatinančius trombocitų agregaciją, ir juos pakeisti su normaliais komplemento sistemos faktoriais, naudojant šviežiai šaldytą plazmą [7,9–12]. Pradinis gydymas PPT turi būti pradėtas kuo greičiau dėl greito ligos progresavimo ir inkstų funkcijos blogėjimo, geriausiai per 24 valandas, laukiant diagnozės nustatymo tyrimų rezultatų arba ekulizumabo skyrimo patvirtinimo [10,12].

Nors pirminis gydymas PPT sumažina mirtingumą, ilgalaikiam gydymui jis neturėtų būti taikomas [10,12]. PPT tęsimui (kai kurie mokslininkai siūlo tęsti terapiją, kol keletą dienų bus stebimi normalūs trombocitų bei LDH kiekiai, o nustačius mutacijas ir dar ilgiau) reikalingas specializuotas centras, kuriame atliekamos procedūros, dar reikalinga arterioveninė fistulė arba centrinės venos kateteris. Atliktuose PPT taikymo tyrimuose stebėta nemažai nepageidaujamų kateterinės infekcijos, trombozės, anafilaksinės reakcijos į

ŠSP reiškinii, dažniau vaikams ar mažos kūno masės žmonėms [11,12]. Ilgalaikė PPT nepadeda apsaugoti inksto po transplantacijos ir yra siejama su dažnu aHUS pasikartojimu ir transplantato praradimu [9,10].

Auksiniu aHUS gydymo standartu tapo humanizuotas rekombinantinis monokloninis IgG antikūnas – ekulizumabas [13], patvirtintas 2011 metais [14,15]. Vaistas veikia prisijungdamas ir inhibuodamas baltymą C5, taip blokuodamas jo skilimą į C5a ir C5b ir užkirsdamas kelią membranai atakuojančio komplekso (C5b-9) susidarymui. Taip išvengiama endotelio pažaidos ir slopinami ligos simptomai [9,11,13]. Gydant ekulizumabu, stebima stabilizuota arba gerėjanti inkstų funkcija (glomerulų filtracijos greičio (GFG), kreatinino rodiklių pagerėjimas), normalizuojasi trombocitų bei LDH kiekis, sustabdoma ūmi hemolizė. Vaisto vartojimas mažina mirtingumą, atkryčių dažnį prieš ir po inksto transplantacijos, dializų bei PPT poreikį ir gerina bendrą pacientų gyvenimo kokybę. Jis yra saugus bei gerai toleruojamas daugelio pacientų [10,11,13,16]. Rekomenduojamos ekulizumabo dozės suaugusiems yra 900 mg/iv per savaitę pirmas keturias savaites, vėliau po 1200 mg kas dvi savaites. Nors vaistas brangus, jį rekomenduojama skirti ne tik patvirtintus ligą, bet ir esant didelei tikimybei, kad pacientas serga aHUS, arba nesulaukus teigiamo PPT poveikio [13].

Nepaisant gero ekulizumabo poveikio ligos eigai, šis vaistas gali sukelti ir nepageidaujamų šalutinių reiškinii, tokių kaip galvos skausmas, viduriavimas, periferinė edema, hipertenzija, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, šlapimo takų infekcijos, pykinimas, artralgija, nugaros skausmas, anemija, leukopenija [10,16]. Ekulizumabas, inhibuodamas membranas atakuojančio komplekso, reikalingo meningo-koko neutralizavimui, susidarymą, didina imlumą užsikrėsti mikroorganizmais, ypač meningokokine infekcija, todėl būtina pacientus, jei tik yra galimybė, paskiepyti 2 savaites prieš pradėdant gydymą vakcinomis nuo meningokoko [10,11,13,16].

2019 metais patvirtintas naujasis humanizuotas monokloninis antikūnas ravulizumabas, kaip ir jo pirmtakas ekulizumabas, yra C5 inhibitorius, užkertantis kelią C5b-C9 komplekso susidarymui [14,17,18]. Nors abiejų vaistų veikimo mechanizmas vienodas, ravulizumabo pasiūalinimo iš organizmo pusperiodis yra keturis kartus ilgesnis, o tai leidžia pailginti dozių skyrimo laikotarpį nuo 2 iki 8 savaičių, taip sumažinant gydymo kainą (šaltiniuose nurodyta, jog gydymo kaina sumažėja apie 32 proc.) [14,15]. Ravulizumabo bei ekulizumabo efektyvumas ir saugumas yra labai panašūs – tyrimų metu buvo stebėtas teigiamas hematologinis atsakas, sustabdyta hemolizė bei pagerėjusi inkstų funkcija [17–19]. Kai kurių mokslininkų duomenimis, ekulizumabas dažniau skiriamas ūmiam aHUS epizodui, o ra-

vulizumabas labiau naudojamas palaikomajam gydymui [14].

Dažniausi nepageidaujami reiškiniai vartojant ravulizumabą buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, galvos skausmai, vėmimas, viduriavimas ir karščiavimas, pasireiškę panašiai ar šiek tiek dažniau nei vartojant ekulizumabą [15,17]. Gydymas ravulizumabu didina meningokokinės infekcijos riziką, todėl pacientus būtina paskiepyti [15].

Nors gydant ekulizumabu daugelio pacientų ligos prognozė ženkliai pagerėjo, dalis jų vis tiek pasiekia galutinę lėtinės inkstų ligos stadiją ir patenka į laukiančiųjų inksto transplantacijos sąrašą [13], tačiau, net ir radus tinkamą donorą, pirmaisiais metais po transplantacijos išlieka didelė aHUS paūmėjimo ir inksto praradimo reakcijos tikimybė – didžiausia rizika šiuo atveju tenka pacientams, turintiems genetinių mutacijų [9,10,16]. Dažniausiai ankstyvą aHUS paūmėjimą sukelia su donoro smegenų mirtimi susijusios traumos bei išeminė pažaida, didinanti C5b-C9 komplekso formavimąsi. aHUS atsinaujinimo po inksto transplantavimo riziką didina ir citomegalo, gripo, parvoviruso bei kitos viršutinių kvėpavimo takų bei virškinamojo trakto infekcijos ir imunosupresiniai vaistai [16]. Siekiant sumažinti aHUS pasikartojimą ir transplantato praradimo dažnį, atlikti tyrimai, kurių metu skyrus profilaktinį gydymą ekulizumabu, aHUS pasikartojimo dažnis buvo mažesnis. Netgi paskyrus vaistą prasidėjus ligos paūmėjimui, buvo stebėta ne viena gera baigtis ir išsaugota transplantato funkcija [9,13,16].

### Išvados

1. Atipinis hemolizinis ureminis sindromas yra retas ir greitai progresuojantis susirgimas, kuris, laiku nepradėjus gydymo, gali sukelti visišką inkstų funkcijos nepakankamumą arba mirtį.

2. aHUS diagnostika yra sudėtinga dėl specifinių ligai būdingų kriterijų trūkumo ir nustatoma atmetus kitas priežastis, galinčias sukelti TMA.

3. Ilgą laiką gydyme dominavusią pakaitinę plazmos terapiją pastaruoju dešimtmečiu pakeitė humanizuotas monokloninis antikūnas, C5 inhibitorius – ekulizumabas, reikšmingai pagerinęs ligos eigą, išgyvenamumą ir gyvenimo kokybę.

### Literatūra

1. Franchini M. Atypical hemolytic uremic syndrome: from diagnosis to treatment. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(11):1679-88. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0024>
2. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6(1). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-60>
3. Karpman D, Loos S, Tati R, Arvidsson I. Haemolytic uremic syndrome. *J Intern Med* 2017;281(2):123-48.

- <https://doi.org/10.1111/joim.12546>
4. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2015;35(5):421-47.  
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.11.006>
  5. Yan K, Desai K, Gullapalli L, Druyts E, Balijepalli C. Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. *Clin Epidemiol* 2020;12:295-305.  
<https://doi.org/10.2147/CLEP.S245642>
  6. Raina R, Krishnappa V, Blaha T, Kann T, Hein W, Burke L, et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ther Apher Dial* 2019;23(1):4-21.  
<https://doi.org/10.1111/1744-9987.12763>
  7. Hans R, Sharma RR, Marwaha N, Suri D, Kumar R, Gupta A, et al. Efficacy and safety of therapeutic plasma exchange by using apheresis devices in pediatric atypical hemolytic uremic syndrome patients. *J Clin Apher* 2016;31(4):381-7.  
<https://doi.org/10.1002/jca.21412>
  8. Formeck C, Swiatecka-Urban A. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2019;34(8):1337-48.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-018-4039-7>
  9. Aigner C, Böhmig GA, Eskandary F, Herkner H, Prohászka Z, Csuka D, et al. Preemptive plasma therapy prevents atypical hemolytic uremic syndrome relapse in kidney transplant recipients. *Eur J Intern Med* 2020;73:51-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.11.007>
  10. Kaplan BS, Ruebner RL, Spinale JM, Copelovitch L. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable Rare Dis Res* 2014;3(2):34-45.  
<https://doi.org/10.5582/irdr.2014.01001>
  11. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, van de Kar NCAJ. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol* 2019;34(11):2261-77.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-018-4091-3>
  12. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(6):673-81.  
<https://doi.org/10.1055/s-0030-1262890>
  13. Sridharan M, Go RS, Willrich MAV. Atypical hemolytic uremic syndrome: Review of clinical presentation, diagnosis and management. *J Immunol Methods* 2018;461:15-22.  
<https://doi.org/10.1016/j.jim.2018.07.006>
  14. Menne J. Is ravulizumab the new treatment of choice for atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)? *Kidney Int* 2020;97(6):1106-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.011>
  15. Syed YY. Ravulizumab: A Review in Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Drugs* 2021;81(5):587-94.  
<https://doi.org/10.1007/s40265-021-01481-6>
  16. Okumi M, Tanabe K. Prevention and treatment of atypical haemolytic uremic syndrome after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2016;21 Suppl 1:9-13.  
<https://doi.org/10.1111/nep.12776>
  17. McKeage K. Ravulizumab: First Global Approval. *Drugs* 2019;79(3):347-52.  
<https://doi.org/10.1007/s40265-019-01068-2>
  18. Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, et al. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* 2020;97(6):1287-96.  
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.01.035>
  19. Legendre C, Rebecca-Sberro-Soussan, Zuber J. Ravulizumab for the Treatment of aHUS in Adults: Improving Quality of Life. *Kidney Int Reports* 2021;6(6):1489-91.  
<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.04.036>

#### ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME. CLINICAL CASE

**R. Bliūdžiūtė, D. Stelmokaitė, A. Stankuvienė**

Keywords: aHUS, eculizumab, thrombotic microangiopathy, plasma therapy.

##### Summary

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare clinical syndrome occurring in up to 2 people per million population per year, characterized by the triad of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury. The pathogenetic mechanism of the syndrome is explained by genetic mutations or acquired autoantibodies activated by the complement system, leading to endothelial damage and microvascular thrombosis. Diagnosis of aHUS is carried out by excluding other diseases and causes of thrombotic microangiopathy (TMA). Treatment of the disease must be started as soon as possible, within 24 hours, due to rapid progression, possible development of end-stage renal failure or even fatal outcomes. The article presents a clinical case of aHUS, where the diagnosis was suspected due to the exacerbation of TMA symptoms in the background of COVID-19 infection, and after the diagnosis was confirmed, medical treatment with eculizumab was started, which led to a significant clinical improvement.

Correspondence to: [rasa.bliudz@gmail.com](mailto:rasa.bliudz@gmail.com)

Gauta 2023-04-12