

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра эндокринологии

Л.И Данилова, В.В. Валувич, Г.Г. Короленко

АУТОИММУННАЯ ОФТАЛЬМОПАТИЯ

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2020

УДК 617.7:616.441 (075.9)

ББК 54.15я 73

А 93

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 4 от 28.05.2020

Авторы:

Данилова Л.И., заведующий кафедрой эндокринологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, профессор

Валуевич В.В., доцент кафедры эндокринологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук

Короленко Г.Г., заведующий отделением эндокринологии 10-й ГКБ г. Минска, кандидат медицинских наук

Рецензенты:

Марченко Л.Н., заведующий кафедрой глазных болезней Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор

1-ая кафедра внутренних болезней Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Данилова Л.И

А 93

Аутоиммунная офтальмопатия: учеб.- метод. пособие / Л.И. Данилова, В.В. Валуевич, Г.Г. Короленко – Минск : БелМАПО, 2020. – 17 с.

ISBN 978-985-584-467-0

В учебно-методическом пособии описаны современные представления о клинических проявлениях и диагностических критериях аутоиммунной офтальмопатии, подходах к лечению.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям «Эндокринология» (дисциплины «Заболевания щитовидной и паращитовидной желез»), а также повышения квалификации врачей-эндокринологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-педиатров.

УДК 617.7:616.441 (075.9)

ББК 54.15я 73

ISBN 978-985-584-467-0

© Данилова Л.И., Валуевич В.В.,
Короленко Г.Г., 2020

© Оформление БелМАПО, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	5
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	5
КЛАССИФИКАЦИЯ	6
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА	10
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	11
ЛЕЧЕНИЕ	12
ПРОГНОЗ	14
ЛИТЕРАТУРА	16

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АИО** – аутоиммунная офтальмопатия
- АлАТ** – аланинаминотрансфераза
- АсАТ** – аспартатаминотрансфераза
- АТ к рТТГ** – антитела к рецептору тиротропного гормона
- АТ к ТПО** – антитела к тироидной пероксидазе
- БИК** – биохимическое исследование крови
- ГГТП** – гаммаглутамилтранспептидаза
- КТ** – компьютерная томография
- МКБ** – международная классификация болезней
- МРТ** – магнитно-резонансная томография
- ОАК** – общий анализ крови
- ОАМ** – общий анализ мочи
- св. Т3** – свободный трийодтиронин
- св. Т4** – свободный тироксин
- ТТГ** – тиротропный гормон
- УЗИ** – ультразвуковое исследование
- ФГДС** – фиброгастродуоденоскопия
- ХС** – холестерин
- ЩЖ** – щитовидная железа
- ЩФ** – щелочная фосфатаза
- ЭКГ** – электрокардиограмма
- CAS** – индекс клинической активности АИО
- EUGOGO** – Европейская группа по изучению офтальмопатии

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунная офтальмопатия (эндокринная офтальмопатия, офтальмопатия Грейвса, тиронд-ассоциированная орбитопатия) – органоспецифическое аутоиммунное заболевание, при котором в патологический процесс вовлекаются все образования орбиты.

ЭТИОЛОГИЯ

Экспрессия рецептора к ТТГ (рТТГ) в ретробульбарной клетчатке.

Факторы риска АИО:

- высокий титр антител к рТТГ;
- женский пол;
- генетические факторы;
- курение (механизм: подавление гуморального и клеточного иммунитета, в том числе Т-киллеров);
- лечение радиоактивным йодом без прикрытия глюкокортикоидами.

ПАТОГЕНЕЗ

Стимуляция фибробластов антителами к рецептору ТТГ, а также Т-лимфоцитами инициирует два пути:

- 1) синтез гликозаминогликанов - накопление гидрофильных молекул гиалуроновой кислоты приводит к отеку экстраокулярных мышц;
- 2) адипогенез.

Таким образом, сочетание мышечного отека (увеличение объема экстраокулярных мышц) с избытком ретробульбарной жировой клетчатки приводит к проптозу и другим клиническим проявлениям АИО.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

АИО встречается у 25-50% пациентов с болезнью Грейвса. Частота клинически выраженной АИО составляет 16 на 100 000 у женщин и 2,9 на 100 000 у мужчин. Необходимо отметить, что у большей части пациентов могут быть МРТ-признаки орбитопатии Грейвса при отсутствии видимых клинических проявлений.

КЛАССИФИКАЦИЯ

АИО согласно **МКБ-10** классифицируется как:

H06.2 Экзофтальм при нарушении функции щитовидной железы

H18 Другие болезни роговицы (повреждение роговицы)

H44.8 Другие болезни глазного яблока (вывих глазного яблока)

H46 Неврит зрительного нерва (оптическая нейропатия)

Тяжесть заболевания оценивают *по шкале NOSPECS* (таблица 1):

- легкая - 1, 2a, 3a;
- умеренная - 2ab, 3ab, 4a;
- тяжелая - 2c, 3bc, 4bc, 5-6a (степени b и c рассматриваются как очень тяжелые)

и/или *по шкале оценки степени тяжести АИО Европейской группы по изучению офтальмопатии EUGOGO*:

– легкая АИО - с незначительным снижением **качества жизни**, когда иммуносупрессивное и хирургическое лечение не оправдано, пациенты имеют 1 или более из следующих признаков:

- ретракция века < 2 мм;
- незначительные изменения мягких тканей глазницы;
- экзофтальм < 3 мм выше нормы для пола и расы;
- транзиторная диплопия или отсутствие диплопии;
- поражение роговицы с положительным эффектом при лечении глазными мазями.

– АИО *средней тяжести, без угрозы потери зрения* - при существенном ухудшении **качества жизни** оправдано иммуносупрессивное (при активной фазе АИО) или хирургическое лечение (при неактивной фазе АИО), пациенты имеют 1 или более из следующих признаков:

- ретракция века ≥ 2 мм;
- умеренно выраженные изменения мягких тканей глазницы;
- экзофтальм ≥ 3 мм выше нормы для соответствующего пола и расы;
- непостоянная или постоянная диплопия.

– АИО, *угрожающая потерей зрения, или тяжелая* (оптическая нейропатия и/или повреждение роговицы, спонтанный вывих/подвывих глаза):

- требует экстренного лечения;

- риск повреждения и перфорации роговицы увеличивается при наличии лагофтальма, ассоциированного с феноменом Белла (рефлекторное движение глаза кверху при смыкании век).

Таблица 1. Классификация аутоиммунной офтальмопатии NOSPECS

Класс	Стадия	Клинические проявления
0 (No signs or symptoms)	Отсутствие патологических изменений и симптомов со стороны глаз	
1 (Only signs)	Единичные симптомы	
2 (Soft tissue involvements)	Изменение мягких тканей орбиты	
	0	Отсутствуют
	a	Незначительно выражены
	b	Умеренно выражены
	c	Резко выражены
3 (Proptosis)	Экзофтальм	
	0	отсутствует
	a	Незначительно выражен (3-4 мм больше нормы)
	b	Умеренно выражен (5-7 мм больше нормы)
	c	Резко выражен (более 8 мм)
4 (Extraocular muscle involvement)	Изменение экстраокулярных мышц	
	0	Отсутствует
	a	Ограничение движения глазных яблок в крайних отведениях
	b	Ограничение движения глазных яблок
	c	Фиксированное глазное яблоко
5 (Corneal involvement)	Изменение роговицы	
	0	Отсутствует
	a	Сухость
	b	Изъязвление
	c	Помутнение, некроз, перфорация
6 (Sight loss)	Снижение зрения (оптическая нейропатия)	
	0	Отсутствует
	a	Незначительно выражено (острота зрения 0.63-0.5)
	b	Умеренно выражено (острота зрения 0.4-0.1)
	c	Резко выражено (менее 0.1)
NOSPECS		

Опросник качества жизни представлен в таблице 2.

Таблица 2. Опросник GO-QOL* (Wiersinga W.M. et al.)

		Да, значительные ограничения	Да, незначительные ограничения	Нет ограничения
1	Катание на велосипеде (никогда не умел кататься <input type="checkbox"/>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Вождение автомобиля (нет водительских прав <input type="checkbox"/>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Прогулки вокруг дома	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Прогулки вне дома (по городу)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Чтение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Просмотр телепередач	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Хобби и развлечения	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Были ли у Вас какие-либо затруднения, связанные с офтальмопатией на протяжении последней недели?	Значительные затруднения <input type="checkbox"/>	Некоторые затруднения <input type="checkbox"/>	Не было <input type="checkbox"/>
		Да, в значительной степени	Да, в некоторой степени	Совсем нет
9	Ощущаете ли Вы, что Ваша внешность изменилась вследствие офтальмопатии?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Обращают ли на Вас внимание на улице в связи с офтальмопатией?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Есть ли у Вас ощущение, что Вы отталкиваете людей в связи с офтальмопатией?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12	Ощущаете ли Вы неуверенность в себе в связи с офтальмопатией?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13	Ощущаете ли Вы себя социально изолированным в связи с офтальмопатией?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Ощущаете ли Вы, что офтальмопатия мешает Вам приобретать друзей?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Ощущаете ли Вы, что после начала офтальмопатии Вы реже стали фотографироваться?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Пытаетесь ли Вы скрыть изменения внешности, связанные с офтальмопатией?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Примечание. Опросник, оценивающий качество жизни пациентов GO-QOL (GO-Quality-of-Life – качество жизни при АИО), состоит из двух подшкал:

- первая - для оценки *зрительных функций* (8 вопросов относительно степени ограничения зрительных способностей и/или диплопии);
- вторая - для оценки *внешнего вида* (8 вопросов о психологических проблемах, возникающих в связи с изменением внешности).

При расчете исходят из того, что значительные ограничения соответствуют 1, незначительные – 2, отсутствие ограничения – 3 баллам. Полученные в двух опросниках (вопросы 1–8 и 9–16) значения складываются, в результате в каждом получается по промежуточному баллу от 8 до 24. Окончательный балл рассчитывается по формуле: (промежуточный балл – 8)/16 x 100. Он может варьировать от 0 до 100, при этом, чем он больше, тем лучше состояние пациента.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Клинические критерии АИО:

- слезотечение;
- ощущение «песка в глазах»;
- светобоязнь;
- диплопия;
- критерии оценки активности (представлены в таблице 3).

Формулировка диагноза включает:

- оценку активности заболевания (для каждого глаза при наличии асимметричного процесса);
- степень тяжести АИО.

Примеры:

1. Аутоиммунная офтальмопатия, активная фаза (CAS=7), тяжелой степени (NOSPECS 2c, 3bc, 4bc, 5b, 6c).
2. Аутоиммунная офтальмопатия, активная фаза (CAS=7), с угрозой потери зрения (EUGOGO).

Таблица 3. Оценка активности АИО (CAS) (адаптировано из Mourits et al.)

Критерии*	Первый визит	Последующий визит	Баллы
Спонтанная ретробульбарная боль	+		1
Боль при движениях глазных яблок	+		1
Покраснение век	+		1
Инъекция конъюнктивы	+		1
Отек век	+		1
Хемоз (отек конъюнктивы)	+		1
Отек карункулы (слезного мясца)	+		1
Увеличение проптоза ≥ 2 мм		+	1
Ограничение подвижности глазных яблок ≥ 5 мм в любом направлении		+	1
Снижение остроты зрения ≥ 1 строки в таблице Снеллена		+	1

* Примечание. 7-балльная шкала (за исключением последних трех критериев) используется во время первого визита к врачу; АИО считается активной у пациентов с CAS ≥ 3 ; аналог таблицы Снеллена с буквами русского языка – таблица Сивцева.

Диагностика проводится согласно таблице 4.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Орбитальные опухоли:
первичные;
вторичные/ метастатические;
- миозит экстраокулярных мышц (в т.ч. саркоидоз);
- орбитальный целлюлит;
- орбитальная миастения;
- индуцированная статинами миопатия;
- аутоиммунный тиреоидит Хашимото;
- гистиоцитоз.

Таблица 4. Обязательная и дополнительная диагностика при АИО

Обязательная	Дополнительная
ОАК	Гормональное исследование крови:
ОАМ	св. ТЗ, АТ к ТПО, АТ к рТТГ
БИК: билирубин, АсАТ, АлАТ,	Коагулограмма
ЩФ, ГГТП, общий белок, ХС,	Сцинтиграфия ЩЖ
глюкоза	ФГДС
Гормональное исследование крови:	Рентгеноденситометрия поясничного
ТТГ, св. Т4	отдела позвоночника
ЭКГ	Рентгеноденситометрия
УЗИ ЩЖ и паращитовидных желез	проксимального отдела бедренной
Офтальмоскопия	кости
Визометрия	УЗИ глазницы
Тонометрия глаза	УЗИ глазного яблока
Экзофтальмометрия	Биомикроскопия глаза
Исследование аккомодации	Исследование цветоощущения по
Исследование конвергенции	полихроматическим таблицам
Прием (осмотр, консультация)	Гониоскопия
врача-офтальмолога	Периметрия
	Оптическое исследование сетчатки с
	помощью компьютерного анализатора
	Выявление фистулы роговицы склеры
	(флюоресцентный тест Зайделя)
	КТ глазницы
	МРТ глазницы
	Оптическая когерентная томография
	глаза

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения: увлажнение конъюнктивы, предупреждение развития кератопатии, снижение внутриглазного и ретробульбарного давления, подавление аутоиммунных процессов в тканях орбиты, восстановление зрения, медикаментозная терапия гипотироза или тиротоксикоза.

Показания для госпитализации:

- проведение пульс-терапии при активной фазе заболевания средней и тяжелой степени тяжести;
- радиотерапия орбит;
- декомпрессия орбит;
- хирургические реконструктивные вмешательства.

Лечение активной фазы АИО легкой степени:

- отказ от курения;
- коррекция тироидного статуса;
- местное применение препаратов, увлажняющих роговицу в течение дня или мазей на ночь;
- ношение солнцезащитных очков;
- селен 100 мкг 2 раза в день 6 месяцев.

Лечение активной фазы АИО средней степени тяжести:

- пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг в/в 1 раз в неделю №6; далее по 250 мг в/в 1 раз в неделю №6 (суммарная курсовая доза 4,5 г) – *для большинства пациентов;*
- пульс-терапия метилпреднизолоном 750 мг в/в 1 раз в неделю №6; далее по 500 мг в/в 1 раз в неделю №6 (суммарная курсовая доза 7,5 г) – *схема резерва;*
- дополнительно назначают блокаторы протонной помпы.

Лечение активной фазы АИО тяжелой степени, угрожающей потере зрения (оптическая нейропатия):

- пульс-терапия метилпреднизолоном 500-1000 мг №3 ежедневно или через день; *при отсутствии положительной динамики через 2 недели* – решение вопроса о декомпрессии орбиты;

- **при положительной динамике** – продолжить еженедельную пульс-терапию по одной из схем для лечения активной фазы АИО средней степени тяжести;
- суммарная курсовая доза не должна превышать **8,0 г** метилпреднизолона.

Противопоказания к назначению глюкокортикоидов при АИО:

абсолютные:

- беременность и грудное вскармливание,
- планирование беременности.

относительные:

- состояния, которые входят в спектр побочных эффектов самой кортикостероидной терапии;
- следует учитывать анамнестические сведения о туберкулезе, пиелонефрите, склонности к тромбозам, остеопорозе, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, вирусном гепатите, глаукоме, нарушениях углеводного обмена.

Показания к радиотерапии орбит (методика фракционного облучения 1,8-2 Гр/день в суммарной дозе не более 20 Гр на каждый глаз в течение 2 недель):

- тяжелые формы АИО в активной фазе, особенно при наличии у больных диплопии либо ограничения подвижности глазодвигательных мышц;
- тяжелые и средней тяжести формы АИО в активной фазе при противопоказании к терапии глюкокортикоидами;

Противопоказания к радиотерапии орбит:

абсолютные:

- беременность и лактация;
- неактивная фаза АИО;
- диабетическая ретинопатия и/или тяжелая артериальная гипертензия;
- поражения роговицы (инфильтрат, язва);

относительные:

- сопутствующий сахарный диабет без ретинопатии, артериальная гипертензия;
- возраст моложе 35 лет.

Показания к экстренной декомпрессии орбит при АИО:

- прогрессирующая нейропатия зрительного нерва при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии (пульс-терапия глюкокортикоидами), наличии противопоказаний к глюкокортикоидной терапии;
- экзофтальм, осложненный изъязвлением, перфорацией, инфицированием роговицы;
- подвывих глазного яблока вследствие выраженного экзофтальма.

Показания к плановой декомпрессии орбит при АИО:

- косметическая коррекция экзофтальма (может выполняться при отсутствии активности АИО как минимум в течение 6 месяцев);
- перед планируемым хирургическим вмешательством на глазодвигательных мышцах по поводу диплопии, в случаях выраженного экзофтальма (>22 мм);
- перед реконструктивной операцией на веках по поводу выраженной ретракции при высокой степени протрузии глазного яблока.

Показания к выполнению хирургических реконструктивных вмешательств при АИО:

- устранение диплопии при фиброзных изменениях глазодвигательных мышц;
- хирургическое вмешательство на веках, как последний этап хирургического лечения АИО;
- устранение косметического дефекта.

Противопоказания к выполнению хирургических реконструктивных вмешательств при АИО:

- активная фаза АИО (при отсутствии угрозы потери зрения);
- период обострения соматических заболеваний.

ПРОГНОЗ

АИО умеренной или тяжелой степени наблюдается у 2,5% пациентов. Исследователи отмечают, что у 58% пациентов с легким течением заболевания развивается полная ремиссия.

Что касается прогноза после лечения глюкокортикоидами, которое является основой терапии активной фазы заболевания средней и тяжелой

степени, систематический обзор с мета-анализом показал, что стероиды, вводимые внутривенно, оказывают лучший эффект (в 82% случаев), чем принимаемые per os (53%).

Клинические испытания показали, что существенное преимущество можно получить от добавления антипролиферативных лекарственных средств (*микофенолат* или *азатиоприн*) для профилактики рецидивов после прекращения приема стероидов. Кроме того, целенаправленная биологическая терапия показала многообещающие результаты, включая *тепротумумаб*, который уменьшает проптоз, *ритуксимаб* (анти-CD20), который уменьшает воспаление, и *тоцилизумаб*, который потенциально приносит пользу обоим этим параметрам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данилова, Л.И. Болезни щитовидной железы и ассоциированная с ними патология / Л.И. Данилова. – Минск-Нагасаки, 2005. – 470 с.
2. Данилова, Л.И. Алгоритмы диагностики и лечения аутоиммунной офтальмопатии / Л.И. Данилова, И.Р. Мельник. – Минск, 2011. – 27 с.
3. Эндокринология : Национальное руководство. Краткое издание / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 832 с.
4. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. / Alexander EK, Pearce EN, Brent GA [et al.] // *Thyroid*, 2017. – Vol. 27 (3). – P. 315–389.
5. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy / L. Bartalena, L. Baldeschi, K. Boboridis // *Eur. Thyroid J.*, 2016. – Vol. 5 (1). – P. 9–26.
6. German Guideline: Radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 5) / M. Dietlein, F. Grünwald, M. Schmidt [et al.] // *Nuklearmedizin.*, 2016. – Vol. 55 (6). – P. 213–220.
7. Fox, T.J. Anastasopoulou C. Graves Orbitopathy. 2019 Nov 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 31751079
8. European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism / G.J. Kahaly, L. Bartalena, L. Hegedüs [et al.] // *Eur. Thyroid. J.*, 2018. – Vol. 7 (4). – P. 167–186.
9. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. / D.S. Ross, H.B. Burch, D.S. Cooper [et al.] // *Thyroid.*, 2016. – Vol. 26 (10). – P. 1343–1421.
10. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy / P.N. Taylor, L. Zhang, R.W.J. Lee [et al.] // *Nat Rev Endocrinol.*, 2020. – Vol. 16 (2). – P. 104–116. – doi :10.1038/s41574-019-0305-4.

Учебное издание

Данилова Лариса Ивановна
Валуевич Виктор Владимирович
Короленко Галина Георгиевна

АУТОИММУННАЯ ОФТАЛЬМОПАТИЯ

Учебно-методическое пособие

Подписано в печать 28.05.2020. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,0. Уч.- изд. л. 0, 76. Тираж 100 экз. Заказ 95.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

