

УДК 616.006-06[615.849.19+616-089]

ЛЕОНІД ЯКОВИЧ ВАСИЛЬЄВ¹, ЄВГЕНІЯ БОРИСІВНА РАДЗІШЕВСЬКА^{1,2},
ВОЛОДИМИР ГІЛЯРІЙОВИЧ КНІГАВКО²

¹ ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

² Харківський національний медичний університет

ВПЛИВ СПЕЦІАЛЬНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН НА ПОЯВУ ДРУГИХ ПУХЛИН У МАЙБУТНЬОМУ

Мета роботи. З'ясувати можливу дію іонізуючих випромінювань та хіміотерапії на появу других пухлин у майбутньому.

Матеріали і методи. Для виконання роботи використовували електронну базу даних, яка містить інформацію з 570 історій хвороби (204 історії хвороби пацієнтів, у яких після проведеного лікування виникли другі пухлини (група ДП) через 3 та більше років; 183 випадки групи позитивного контролю — пацієнтів, у яких не виникли другі пухлини, але утворилися метастатичні пухлини (група МП) та 183 випадки — пацієнти без негативних наслідків (група БН) протягом більше 5 років). Усі пацієнти проходили спеціальне лікування в клініці ІМР АМНУ з 1993 року, і до них було застосовано різні алгоритми лікування. Досліджували віддалені результати лікування хворих на онкопатологію, яких лікували різними комбінаціями хіміо- та променевої терапії з оперативним втручанням.

Розрахунки проводили у статистичному середовищі Statistica 6.1. із використанням методів непараметричної статистики й технології пошуку прихованих знань Data Mining.

Результати. Показано, що при лікуванні онкологічних хворих комбінацією хіміо- та променевої терапії за умов відсутності оперативного втручання пацієнти, у яких у майбутньому з'явилися другі пухлини, отримали в 2,6 рази меншу сумарну поглинену дозу, ніж пацієнти групи без негативних наслідків. Доведено, що використання променевої терапії при лікуванні онкологічних хворих знижує ризики несприятливих віддалених наслідків лікування для пацієнтів молодшого віку, а два курси променевої терапії більшою мірою запобігають появі других пухлин у майбутньому, ніж один курс.

Висновки. Дослідження, які проводили на мультинозологічній вибірці онкологічних хворих у кількості 570 осіб, не тільки не виявили канцерогенних впливів променевого та хіміолікування, а й навпаки — продемонстрували статистично значимий позитивний вплив на віддалені наслідки лікування першої пухлини у пацієнтів, до яких використовували ці обидва фактори у максимальному обсязі.

Ключові слова: другі пухлини, хіміолікування, променеве лікування, канцерогенний ефект.

Ефективні методи лікування та ранньої діагностики дозволили суттєво збільшити виживаність хворих на онкологічні захворювання. Так, наприклад, у США кількість хворих, що вижили, становить 3,5 % і щорічно збільшується майже на 1 млн [1].

Другі пухлини можуть розвиватися через будь-який проміжок часу від закінчення терапії, але пік їхнього розвитку припадає на період 5–20 років від закінчення первинного лікування. Проблеми других пухлин приділяється значна увага в розвинених країнах світу. Зокрема, в цьому напрямку активно працює спеціальна група в межах EURADOS (The European Radiation Dosimetry Group, www.eurados.org). До факторів, що впливають на появу других пухлин, відносять, серед інших, тип проведеної терапії — променевої та хіміолікування. Проте отримані на поточний момент результати є дуже суперечливими, а висновки — непевними. Крім того, переважна більшість

© Л. Я. Васильєв, Є. Б. Радзішевська, В. Г. Кнігавко, 2015

досліджень спрямована на аналіз ролі якогось конкретного фактора в етіології виникнення других пухлин, а не поєднання факторів, якими фактично є програми спеціального лікування других пухлин (променевої терапії, хіміолікування, хірургічне лікування). Однак єдиної точки зору щодо впливу цих факторів на появу других пухлин серед дослідників немає. Так, наприклад, під час європейського дослідження наслідків лікування раку грудної залози (РГЗ) — ALLEGRO — було показано, що серед 24 316 жінок, яким проводили радіотерапію, метакронні пухлини виникли у 12,3 % жінок, з яких 40 % випадків пов'язують із дією радіації. Друга пухлина переважно уражувала органи дихання, травлення та сечостатевої системи. Водночас, автори стокгольмського дослідження BARCELONA (EGMN), які вивчали віддалені наслідки лікування РГЗ, твердять, що ризики виникнення другої пухлини у пацієнтів, які одержували передопераційну терапію, післяопераційну терапію та одну

лише мастектомію, принципово між собою не відрізнялися [2]. Немає також єдиної точки зору щодо впливу хіміотерапії на появу других раків. Метою роботи, яка пропонується, було з'ясування можливої дії іонізуючих випромінювань та хіміотерапії на появу других пухлин у майбутньому [3, 4, 5].

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Для виконання роботи використовували електронну базу даних, яка містить інформацію з 570 історій хвороби (204 історії хвороби пацієнтів, у яких після проведеного лікування виникли другі пухлини через 3 та більше років (група ДП); 183 випадки групи позитивного контролю — пацієнтів, у яких не були утворені другі пухлини, але виникли метастатичні пухлини (група МП), та 183 випадки — пацієнти без негативних наслідків протягом понад 5 років (група БН). Усі пацієнти проходили спеціальне лікування у клініці ДУ ІМР НАМН з 1993 до 2015 року.

Метою першого етапу дослідження результатів спеціального лікування хворих на онкопатологію було з'ясування можливої канцерогенної дії хіміотерапії на фоні одного курсу променевої терапії (ПТ) (надалі позначатимемо цю схему лікування як С 1), результати якого вже були опубліковані [6]. З урахуванням спільного «базису» у вигляді іонізуючого опромінення є підстави вважати, що можливі відмінності у віддалених наслідках лікування, пов'язані із відмінностями у схемах хіміотерапії, яку застосовували до цієї когорти пацієнтів. Наступним кроком дослідження був статистичний аналіз віддалених результатів лікування хворих на онкопатологію, яких лікували різними комбінаціями хіміо- та променевої терапії з оперативним утручанням. Розрахунки проводили у статистичному середовищі Statistica 6.1. (русифікована версія).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Першою ланкою дослідження був аналіз віддалених результатів лікування хворих на онкопатологію, яких лікували комбінацією хіміо- та променевої терапії за відсутності оперативного втручання (схема С 2). Фактично ця група являла собою частку більш численної групи дослідження С 1 [3]. За таким алгоритмом лікували хворих на рак грудної залози (РГЗ), хворобу Годжкіна (ХГ) та хворих на рак шийки матки (РШМ). Серед пацієнтів, у яких не було зафіксовано негативних наслідків протягом 7 та більше років, переважали хворі на РШМ (66 %), проте й кількість других пухлин у хворих цієї нозологічної форми була максимальною — 40 %. Привернув увагу той факт, що в усіх хворих на гепатит, яким застосовували зазначений алгоритм лікування, виникли у майбутньому другі пухлини. Однак незважаючи на статистичну значущість результатів ($p = 0,0021$, критерій «хі»-квадрат Пірсона (КХП)), обмеженість кількості спостережень (всі 5 осіб з гепатитом у анамнезі, у майбутньому мали другі пухлини) не дозволяє нам вважати цю залежність закономірністю, проте ми вважаємо за необхідне звернути увагу спеціалістів на це спостереження.

Немає підстав гадати, що хворі групи ДП мали на початку лікування вищу стадію процесу, ніж хворі

групи БН: 50 % хворих БН мали III стадію процесу, а 60 % групи ДП — II стадію.

У літературі наведено дані про різний радіологічний вплив «великих» доз на «маленькі» поля опромінення та «маленьких» доз на «великі» поля. Цей факт спонукав нас ввести додатковий показник, що характеризує питому поглинену дозу як співвідношення $СОД/V$, де $СОД$ — сумарна отримана доза (Гр), V — об'єм опроміненої ділянки ($см^3$), що розраховується як добуток розміру поля опромінення на глибину осередку. Сума таких показників, розрахованих для кожного з полів, дає певне уявлення про сумісну дію двох факторів: загальної дози опромінення та загального об'єму опромінення. Введення цього показника дозволяє враховувати не тільки результати опромінювання центральної для кожної нозології зони, а й контролювати сумарний ефект за рахунок контролю зони лімфовузлів. При порівнянні цих показників у групах ДП та БН було з'ясовано, що пацієнти групи ДП отримали в середньому в 2,6 рази меншу сумарну поглинену дозу, ніж пацієнти групи БН ($p < 0,05$, критерій Манна-Уїтні (КМУ)).

Крім того, при порівнянні топографії зон опромінювання було з'ясовано, що у хворих групи БН частіше опромінювали клубові лімфовузли ($p < 0,05$, КХП), ніж будь-які інші.

Таким чином, на даних цієї вибірки канцерогенний вплив іонізуючих випромінювань не є очевидним, проте виявляється їх протекторна дія по відношенню до появи других пухлин у майбутньому.

Взагалі, аналогічно результатам, одержаним відносно хворих, які крім променевого та хіміолікування мали ще й оперативне втручання [3], можна твердити, що більш «жорсткі» методи лікування давали більш сприятливі результати. Так, наприклад, нудота як ускладнення ПТ виникала у 33 % хворих групи БН, а у хворих групи ДП її взагалі не було; лейкопенія виникала у 50 % хворих групи БН та у 20 % хворих групи ДП; лімфоцитопенія — у 17 % хворих групи БН і не виникала у хворих групи ДП; цистит — у 67 % групи БН й лише у 20 % хворих групи ДП. Взагалі, найбільш типовими віддаленими ускладненнями ПТ у хворих групи БН були променевиї цистит та ректит.

У схемах хіміолікування до 80 % хворих групи ДП не застосовували протипухлинні антибіотики, до 60 % не використовували платину (у групі БН ці відсотки складали 50 та 33 % відповідно), частота використання алкілюючих агентів була схожою. Наведені розподіли мали статистично значимий характер за КХП.

Якщо до схем лікування хворих залучали неoad'ювантну та ад'ювантну терапії, стосовно останньої висновки були аналогічними: більш «жорсткі» підходи до тактики лікування давали кращі результати. При цьому тривалість курсу у пацієнтів групи БН становила в середньому 5 курсів, а у пацієнтів групи ДП — 2,5 курсу. Крім того, хіміотерапія, якою лікували всіх хворих групи БН, мала найвищий еметогенний потенціал, тоді як у всіх хворих групи ДП еметогенний ефект був відсутнім.

Таким чином, аналіз віддалених результатів лікування онкологічних хворих, яке проводилося без оперативного втручання методами променевої та хіміотерапії, не виявив явних залежностей у появі других раків. Навпаки, пацієнти, які у майбутньому не мали других пухлин протягом 7 та більше років, отримали, у середньому в 2,6 разу більш високу питому поглинену дозу опромінення та мали більш виражені променеві ускладнення у вигляді нудоти, лімфопенії, лімфоцитопенії, циститів та ректитів. Такі пацієнти частіше приймали протипухлинні антибіотики та препарати платини, курс ад'ювантної терапії був удвічі тривалішим, а препарати, що використовувалися, мали більш високий емотогенний потенціал.

Наступним етапом дослідження був аналіз віддалених результатів лікування із використанням оперативного втручання та хіміотерапії, без ПТ (С 3). За таким алгоритмом лікували 39 пацієнтів дев'яти онкологічних нозологічних форм.

Віддалені наслідки лікування на статистично значимому рівні (критерій Краскела–Уолліса (ККУ)) залежали від віку — більш літні пацієнти на початок лікування першої пухлини мали кращі віддалені результати. У пацієнтів групи БН медіальне значення терміну появи перших пухлин становило 53 роки, інтерквартильний розмах 48–57 років; у пацієнтів групи МП відповідні характеристики становили 47 років та 47–57 років; у пацієнтів групи ДП — 45 років та 43–53 роки. При цьому розрахунки у найбільш численній вибірці пацієнтів, які крім оперативного втручання та хіміолікування одержували ще й ПТ, не виявили статистично значимих відмінностей за віковим фактором: медіальне значення віку хворих всіх трьох груп коливалося в діапазоні 48–50 років.

Можливим поясненням цього факту може бути внесок ПТ у нівелювання вікових особливостей перебігу хвороби, проте неможна виключити й наявність ефекту «нонсенс-кореляцій», оскільки обсяг вибірки є обмеженим. Для з'ясування природи цього явища залучили інформацію про вікові характеристики групи хворих, яких лікували лише оперативним втручанням. Результати аналізу продемонстрували відсутність статистично значимих відмінностей між віддаленими наслідками лікування з огляду на вікові характеристики пацієнтів груп БН, МП, ДП. Таким чином, порівняльний аналіз віддалених результатів лікування хворих за трьома різними схемами дозволяє свідчити на користь гіпотези, що використання ПТ при лікуванні онкологічних хворих знижує ризики несприятливих віддалених наслідків лікування для пацієнтів молодшого віку.

Наступним кроком дослідження був аналіз віддалених наслідків лікування хворих, до яких застосовували оперативне втручання та променеву терапію (С 4). Променева терапія складалася з одного або двох курсів.

Як можна бачити з порівняльної діаграми на рис. 1, при лікуванні одним курсом ПТ кількість пацієнтів без негативних наслідків становила 26 %, а другі пухлини мали 43 % хворих. За умови використання

двох курсів ПТ кількість позитивних результатів збільшувалася до 42 %, а кількість негативних зменшувалася до 19 %. Розподіли мали статистично значимий за КХП характер. Отже, загальним висновком дослідження є те, що два курси ПТ більшою мірою запобігають появі других пухлин у майбутньому, ніж один курс.

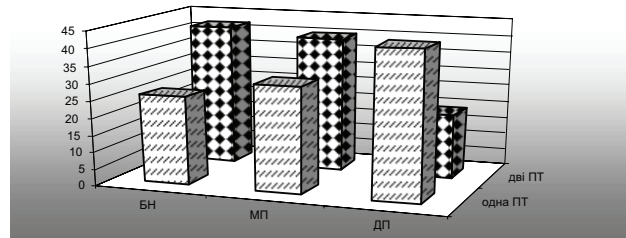


Рис. 1. Діаграма розподілу наслідків лікування одним та двома курсами ПТ на фоні оперативного втручання хворих ретроспективного дослідження С 4

Аналіз первинного статусу пацієнтів, яких лікували одним та двома курсами ПТ, не виявив статистично значимих відмінностей між стадіями хворих — у пацієнтів обох груп лікування переважала друга стадія процесу.

До нечисленних нозологічних форм бази даних (кількість хворих 3–10 осіб), де використовували виключно один курс ПТ, належали рак щитоподібної залози (РЩЗ), рак прямої кишки (РПрК) та рак гортані (РГ). Загальна кількість хворих цих груп становила 8, 4, та 3 особи відповідно, серед них другі пухлини у майбутньому мали по одному випадку у хворих на РЩЗ та РПрК і 2 випадки — у хворих на РГ. Тобто описана вище залежність спостерігалася навіть на малих вибірках.

Для виявлення загальних тенденцій впливу спеціальних методів лікування онкологічних хворих на характер віддалених результатів було проведено статистичну обробку повної вибірки спостережень (С 5). По-перше, було підтверджено на статистично значимому рівні ($p = 0,03006$, КХП) залежність від алгоритму лікування. Загалом розглядалися 22 можливі комбінації методів протипухлинного лікування (операція, неоад'ювантна хіміотерапія, ад'ювантна хіміотерапія, неоад'ювантна променева терапія, ад'ювантна променева терапія, радіотерапія).

Суттєвий обсяг таблиці сполученості між віддаленими наслідками лікування та схемами не дозволяє навести її у повному обсязі, тому найменш сприятливі та найбільш сприятливі щодо віддалених наслідків схеми лікування наведено на рис. 2. Найменш сприятливими ми вважали схеми спеціального лікування, які надавали найбільший відсоток випадків серед пацієнтів із другими пухлинами у майбутньому та найменший відсоток серед пацієнтів без негативних наслідків та серед пацієнтів із пізніми метастатичними пухлинами. Найбільш сприятливими ми вважали схеми спеціального лікування, які давали найменший відсоток випадків серед пацієнтів із другими пухлинами та найбільший внесок серед пацієнтів без негативних наслідків та серед пацієнтів із пізніми метастатичними пухлинами.

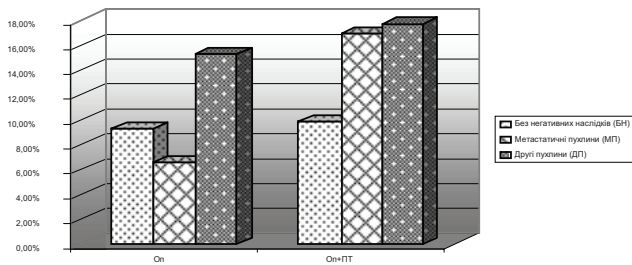


Рис. 2. Стовпчаста діаграма найменш сприятливих за віддаленими наслідками схем спеціального лікування (Op — оперативне лікування, ПТ — променева терапія). За 100 % вважалася кількість хворих із певним видом віддалених наслідків лікування (БН або МП, або ДП), що були розподілені між всіма схемами лікування, що використовувалися

Як демонструє діаграма на рис. 3, найменш сприятливими виявилися схеми із найбільш щадним підходом у тактиці лікування — лише оперативне втручання (9,3 % серед пацієнтів БН та 15,3 % серед пацієнтів із метастатичними пухлинами) та оперативне втручання, що передувало променевої терапії. За 100 % вважалася кількість хворих із певним видом віддалених наслідків лікування (БН або МП, або ДП), що були розподілені між усіма схемами лікування, що використовувалися.

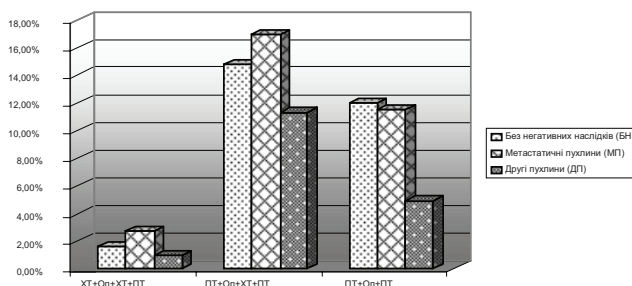


Рис. 3. Стовпчаста діаграма найбільш сприятливих за віддаленими наслідками схем спеціального лікування (Op — оперативне лікування, ПТ — променева терапія)

Діаграма на рис. 3 демонструє найбільш сприятливі за віддаленими наслідками схеми лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Travis L. B. The epidemiology of second primary cancers / L. B. Travis // *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev.* — 2006. — Vol. 11, N 15. — P. 34–36.
2. Long-term cardiac mortality after hypofractionated radiation therapy in breast cancer / K. Tjessens, S. Johansen, E. Malinen et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2013. — Vol. 87, N 2. — P. 337–43.
3. Шунько Е. Л. Выживаемость больных первично-множественным метастатическим раком после химиотерапии первой опухоли / Е. Л. Шунько, А. В. Важенин, Н. А. Шаназаров // *Фундамент. исследования.* — 2015. — №1. — С. 1539–1543.
4. Kakinuma S. Risk of second cancer after radiation therapy / S. Kakinuma, Y. Shimada // *Igaku Butsuri.* — 2014. — Vol. 34, N 2. — P. 79–84.
5. Virtanen A. Angiosarcoma after radiotherapy: a cohort study of 332 163 Finnish cancer patients / A. Virtanen, E. Pukkala, A. Auvinen // *Ibid.* — 2007. — Vol. 97. — P. 115–117.
6. Васильев Л. Я. Математичний аналіз результатів лікування онкологічних хворих з огляду на можливий канцерогенний ефект хіміолікування та появу метастатичних пухлин / Л. Я. Васильев, С. Б. Радзішевська, Я. Е. Вікман, А. М. Насонова // *Укр. радіол. журн.* — 2015. — Т. XXIII, вип. 1. — С. 40–46.

Їх характеризує «жорстка» стратегія лікування, коли до пацієнтів застосовували оперативне втручання, хіміотерапію та променеву терапію, причому як до операції, так і після неї.

Таким чином, узагальнюючи викладене, можна зробити висновки, що дослідження, які проводилися на мультидисциплінарній вибірці онкологічних хворих обсягом 570 осіб, не тільки не виявили канцерогенних впливів променевої та хіміолікування, а й навпаки — продемонстрували статистично значимий позитивний вплив щодо віддалених наслідків лікування першої пухлини у пацієнтів, до яких використовували ці обидва фактори у максимальному обсязі.

ВИСНОВКИ

1. При лікуванні хворих комбінацією хіміо- та променевої терапії без оперативного втручання пацієнти, в яких у майбутньому виникли другі пухлини, отримали у середньому в 2,6 рази меншу сумарну поглинену дозу, ніж пацієнти групи без негативних наслідків.

2. Використання променевої терапії при лікуванні онкологічних хворих знижує ризики несприятливих віддалених наслідків лікування для пацієнтів молодшого віку, а два курси променевої терапії більшою мірою запобігають появі других пухлин у майбутньому, ніж один курс.

3. Серед хворих, у яких у майбутньому виникли другі пухлини, найбільш поширеними схемами лікування були: одна тільки операція та операція і післяопераційна променева терапія. Серед хворих, у яких не було жодних негативних наслідків через сім та більше років після проведеного спеціального лікування першої пухлини частіше застосовували такі схеми лікування: неоад'ювантна хіміотерапія + операція + ад'ювантна хіміотерапія + променева терапія; неоад'ювантна променева терапія + операція + хіміотерапія + ад'ювантна променева терапія; неоад'ювантна променева терапія + операція + ад'ювантна променева терапія.

Стаття надійшла до редакції 02.09.2015.

Л. Я. ВАСИЛЬЕВ¹, Е. Б. РАДЗИШЕВСКАЯ^{1,2}, В. Г. КНИГАВКО²

¹ ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

² Харьковский национальный медицинский университет

ВЛИЯНИЕ СПЕЦИАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ПОЯВЛЕНИЕ ВТОРЫХ ОПУХОЛЕЙ В БУДУЩЕМ

Цель работы. Выяснить возможное влияние ионизирующих излучений и химиотерапии на появление вторых опухолей в будущем.

Материалы и методы. В работе использовалась электронная база данных, которая содержит информацию 570 историй болезни. Из них 204 истории болезни пациентов, у которых после проведенного лечения первой опухоли возникли вторые опухоли через 3 и более лет; 183 пациента, у которых не появились вторые опухоли, но возникли поздние метастазы и 183 случая — пациенты без негативных последствий в течение более 5 лет. Все пациенты проходили специальное лечение в клинике ИМР АМНУ с 1993 года и лечились по различным алгоритмам с применением химиотерапии, лучевой терапии и оперативного вмешательства. Расчеты проводились в статистической среде Statistica 6.1. с использованием методов непараметрической статистики и технологии поиска скрытых знаний Data Mining.

Результаты. Показано, что при лечении комбинацией химио- и лучевой терапии без операции пациенты, у которых в будущем появились вторые опухоли, получили в 2,6 раза меньшую суммарную поглощенную дозу, чем пациенты группы без отдаленных негативных последствий. Доказано, что использование лучевой терапии снижает риски неблагоприятных отдаленных последствий лечения у пациентов младшего возраста, а два курса лучевой терапии в большей степени предотвращают появление вторых опухолей в будущем, чем один курс.

Выводы. Исследования, проведенные на мультинозологической выборке онкологических больных в количестве 570 человек, не только не обнаружили канцерогенных воздействий лучевого и химиолечения, а наоборот — продемонстрировали статистически значимый положительный эффект на отдаленные результаты лечения первой опухоли у пациентов, у которых использовали эти оба фактора в максимальном объеме.

Ключевые слова: вторые опухоли, химиотерапия, лучевая терапия, канцерогенный эффект.

L. Y. VASYLIEV¹, Y. B. RADZISHEVSKA^{1,2}, V. G. KNIGAVKO²

¹ SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv

² Kharkiv National Medical University

IMPACT OF SPECIAL CANCER TREATMENT ON THE FURTHER FORMATION OF SECOND TUMORS

Objective. The aim of paper is to analyze ionizing radiation and chemotherapy influenced the secondary tumors growth.

Materials and Methods. Electronical database containing 570 medical records was analyzed. There were 204 cases of the cancer patients with second tumor after 3 or more years after the treatment, 183 cases of the patients with metastatic tumors (not second tumor) and 183 cases — patients without adverse effects for more than 5 years. All patients were treated in the clinic of IMR since 1993. Patients treated with different combinations of chemotherapy, radiation therapy and surgical. Long-term outcomes for these patients were studied.

Calculations were made in the statistical environment Statistica 6.1. using methods of nonparametric statistics and search technology hidden knowledge of Data Mining.

Results. The long-term outcomes of the cancer patients treated with different combinations of chemotherapy, radiation therapy and surgical treatment were studied. It was shown that patients with second tumors after the treatment of the first tumor with chemo- and radiotherapy without surgery received the total absorbed dose 2.6 times less than the patients without adverse outcomes in the future.

Conclusions: Our study did not reveal carcinogenic effects of radiotherapy and chemotherapy, as well as statistically significant positive impact on the long-term effects of treatment of first tumors using maximum value of both methods was demonstrated

Keywords: second tumor chemotherapy, radiation therapy, carcinogenic effect.

Контактна інформація:

Васильев Леонід Якович

к. мед. н, ст. наук. співробітник, керівник теми, головний лікар ДУ ІМР НАМН України

вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024, Україна

тел.: (057) 704-10-68

e-mail: lejava@inbox.ru