

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У
ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»,
государственное учреждение «Минский научно-практический центр
хирургии, трансплантологии и гематологии»

АВТОРЫ: к.м.н., доцент Ходулева С.А., к.м.н., доцент Воропаев Е.В.,
д.м.н., доцент Стома И.О., Губанова Т.Н., Шепетько М.М.

Гомель, 2022

УДК 616.523-07:616.15-006.6(083.133)

ББК 55.142.27:[55.11:55.6]я82

М54

Авторы-разработчики:

Ходулева Светлана Александровна,

Воропаев Евгений Викторович,

Стома Игорь Олегович,

Губанова Татьяна Николаевна,

Шепетько Мария Михайловна.

Рецензент:

Доктор медицинских наук, профессор,

Заведующий кафедрой неврологии

УО «БГМУ»

Прохоров Александр Викторович

М54 Метод диагностики герпесвирусных инфекций у взрослых пациентов с онкогематологической патологией /авт. – разработ. – С.А. Ходулева, Е.В. Воропаев, И.О. Стома, Т.Н. Губанова, М.М. Шепетько – Гомель: Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2022.- с.19.

Метод диагностики, изложенный в настоящей инструкции, предназначен для использования врачами - гематологами, врачами-инфекционистами, врачами лабораторной диагностики, клиническими фармакологами и иными врачами - специалистами организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с онкогематологическими заболеваниями в стационарных и амбулаторных условиях.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

(инструкция по применению)

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»,
государственное учреждение «Минский научно-практический центр
хирургии, трансплантологии и гематологии»

АВТОРЫ: к.м.н., доцент Ходулева С.А., к.м.н., доцент Воропаев Е.В.,
д.м.н., доцент Стома И.О., Губанова Т.Н., Шепетько М.М.

Гомель, 2022

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен алгоритм диагностики герпесвирусных инфекций (цитомегаловирусная болезнь (B25), мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим Эпштейна-Барр вирусом (B27.0), опоясывающий лишай [herpes zoster] (B02)) у взрослых пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани (злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C81-C96)), получающих химиотерапию.

Метод диагностики, изложенный в настоящей инструкции, предназначен для использования врачами - гематологами, врачами-инфекционистами, врачами лабораторной диагностики, клиническими фармакологами и иными врачами - специалистами организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с онкогематологическими заболеваниями в стационарных и амбулаторных условиях.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Герпесвирусные инфекции: цитомегаловирусная болезнь (B25), мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим Эпштейна-Барр вирусом (B27.0), опоясывающий лишай [herpes zoster] (B02) на фоне иммуносупрессии у взрослых пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани (злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C81-C96)), получающих химиотерапевтическое лечение (кроме пациентов с ТГСК), терапию таргетными лекарственными средствами и моноклональными антителами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Состояние после алло- и аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. Изделия медицинской техники:

1.1. Амплификатор для проведения количественной ПЦР в режиме реального времени;

1.2. Микроцентрифуга настольная до 14 тыс. об/мин со съемными роторами для пробирок на 1,5 и 0,2 мл;

1.3. Холодильник с температурой холодильной камеры 0 до -5°C;

1.4. Морозильник с температурой холодильной камеры до -18°C;

1.5. Весы лабораторные с точностью не менее 0,01 кг;

1.6. Термостат с диапазоном нагрева до 95°C;

2. Изделия медицинского назначения:

2.1. Набор автоматических пипеток переменного объема, охватывающий диапазон от 0,2 до 1000 мкл;

2.2. Одноразовые полипропиленовые пробирки на 1,5 мл;

2.3. Одноразовые полипропиленовые микропробирки для ПЦР на 0,2 мл;

2.4. Одноразовые наконечники для микропипеток объемом до 10, 200 и 1000 мкл;

2.5. Штативы для микропробирок на 1,5 мл и 0,2 мл;

2.6. Штативы для наконечников на 0,1, 0,2 и 1 мл;

2.7. Стеклоянная химическая посуда (цилиндры мерные разного объема (от 10 до 2000 мл), колбы мерные разного объема (от 100 до 2000 мл), стаканы мерные разного объема (от 50 до 2000 мл) (для приготовления рабочих и концентрированных растворов химических реактивов и буферов); посуда стеклоянная химическая или химически инертная полипропиленовая с плотно закрывающимися крышками (для хранения рабочих и концентрированных растворов, буферов)

2.8. Аквадистиллятор.

2.9. Реагенты для выделения ДНК (стандартный набор для выделения ДНК вируса);

2.10. Реагенты для ПЦР в реальном времени (коммерческие ПЦР-тест-системы зарегистрированные в установленном порядке).

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА С УКАЗАНИЕМ ЭТАПОВ

1) Определение риска реактивации герпесвирусных инфекций у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Пациенты с наличием одного из следующих предрасполагающих факторов имеют высокий риск реактивации герпесвирусных инфекций:

1.1. имеющие лимфопролиферативные заболевания, такие как: хронический лимфоцитарный лейкоз (С91.1), множественная миелома (С90.0), острый лимфобластный лейкоз (С91.0), диффузная неходжкинская лимфома (С83), лимфома Ходжкина [лимфогранулематоз] (С81);

1.2. имеющие злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (С81-С96) в стадии прогрессирования (рецидива);

1.3. при использовании препаратов класса моноклональных антител (ритуксимаб и др.), ингибиторов протеасом (бортезомиб), блокаторов ангиогенеза (леналидамид) в схемах противоопухолевой терапии;

1.4. имеющие в анамнезе эпизоды реактивации герпесвирусных инфекций на фоне онкогематологического заболевания и противоопухолевой терапии.

2) Определение наличия одного или нескольких симптомов реактивации герпесвирусных инфекций (вирус Эпштейна-Барр, варицелла-зостер вирус, цитомегаловирус):

2.1. наличие характерных высыпаний в виде мелкой везикулезной сыпи на коже туловища и слизистых оболочек;

2.2. мукозит ротовой полости (K12.3), герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит (B00.2);

2.3. лихорадка неясного происхождения, необъяснимая другими причинами, не связанная с бактериальной, грибковой инфекцией (R50);

2.4. развитие общей и/или очаговой неврологической симптоматики с клиническими признаками менингита (менингит, вызванный вирусом простого герпеса (B00.3), инфекционного мононуклеоза (B.27-), опоясывающего лишая (B02.1)), энцефалита (энцефалит, миелит и энцефаломиелит при простом герпесе (B00.4), цитомегаловирусный (B25.8), опоясывающем лишае (B02.1));

2.5. наличие пневмонии вирусной этиологии (J12.8);

2.6. развитие клинико-лабораторных признаков гепатита (цитомегаловирусный гепатит (B25.1), гепатит, вызванный вирусом простого герпеса (B00.8)): значимое повышение АСТ, АЛТ, билирубина, ГГТП, ЩФ;

2.7. наличие клинической симптоматики энтероколита, колита (вирусные и другие уточненные кишечные инфекции (A08));

2.8. клинические признаки поражения глаз (опоясывающий лишай с глазными осложнениями (B02.3), герпетическая болезнь глаз, вызванная вирусом простого герпеса (B00.5)), ретинита (хориоретинальное воспаление (H30))

3) Проведение диагностики герпесвирусных инфекций:

Для исследований направленных на выявление ДНК герпесвирусов методом ПЦР используется следующий биологический материал:

- кровь, полученная путем венепункции кубитальной вены в вакутайнер объемом 3-5 мл (при наличии клинических признаков, указанных в пункте 2 (2.1 – 2.3, 2.6 – 2.8));

- моча, собранная в стерильный контейнер объемом 30 мл (при наличии клинических признаков, указанных в пункте 2 (2.1 – 2.3, 2.5 – 2.7));

- спинномозговая жидкость, полученная путем люмбальной пункции в количестве 1-2 мл (при наличии клинических признаков, указанных в пункте 2 (2.4));

- промывные воды бронхов (при наличии клинических признаков, указанных в пункте 2 (2.5)).

Используется метод ПЦР в режиме реального времени: качественное и/или количественное определение ДНК вируса.

Идентификации патогена методом ПЦР в реальном времени:

1. Выделение ДНК вируса из исследуемых образцов (кровь, СМЖ, моча, промывные воды бронхов) и последующая ПЦР проводится общепринятым способом с использованием стандартных коммерческих реагентов, зарегистрированных в установленном порядке.

2. Визуализация и документация результатов проводится стандартно в зависимости от используемого протокола ПЦР.

4) При выявлении ДНК герпесвирусов: вирус Эпштейна-Барр, варицелла-зостер вирус, цитомегаловируса необходимо назначение противовирусных лекарственных средств.

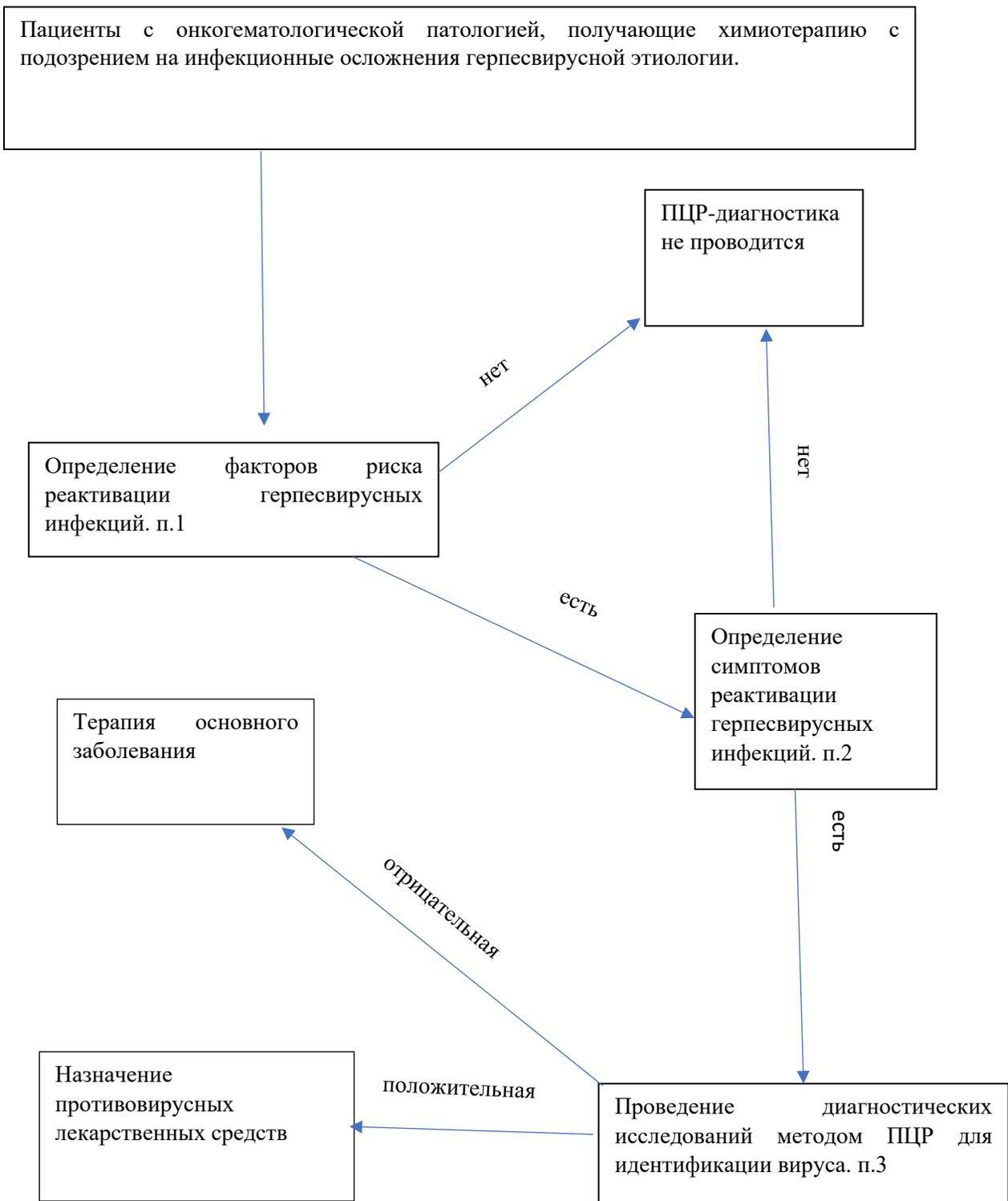


Рисунок 1. – Алгоритм диагностики при подозрении на инфекционные осложнения герпесвирусной этиологии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Проблема инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями является одной из самых важных в связи с тем, что на сегодняшний день они являются одной из основных причин высокой смертности в данной группе, несмотря на совершенствование протоколов полихимиотерапии (ПХТ) и сопроводительной терапии.

Нарушение клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, обусловленное поражением костного мозга и проведением химиотерапии и иммуносупрессивной терапии, приводит к развитию синдрома вторичного иммунодефицита, что определяет более высокий риск развития бактериальных, грибковых, вирусных инфекций и более тяжелое их течение у пациентов онкогематологического профиля.

В особую группу инфекционных агентов, являющихся причиной возникновения инфекционных эпизодов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, следует выделить вирусы.

Наиболее актуальными инфекционными агентами, вызывающими развитие осложнений у пациентов с иммуносупрессией, являются герпесвирусы: цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), варицелла-зостер вирус (ВЗВ).

По данным ВОЗ 90% взрослого населения инфицирована вирусами герпеса к 30 годам жизни, поэтому в большинстве случаев имеет место

реактивация герпесвирусной инфекции. Для иммунокомпетентных лиц инфекционные эпизоды герпесвирусной этиологии чаще всего протекают в нетяжелой форме, не представляя угрозы для жизни, однако частота реактивации инфекций, вызываемых вирусами герпеса в группе пациентов, получающих химиотерапию и/или иммуносупрессивную терапию, достоверно выше, а их течение, как правило, имеет тяжелую степень выраженности и может приводить к летальному исходу [1]. Общая распространенность герпесвирусных инфекций колеблется от 60% до 100% в разных странах мира [2].

У пациентов с онкогематологическими заболеваниями риск реактивации этих инфекций особенно высок в связи с постоянным наличием синдрома вторичного иммунодефицита на фоне основного заболевания и в ходе проведения специфического противоопухолевого лечения [3].

Например, среди пациентов онкогематологического профиля, находившихся на лечении в Российском институте гематологии и трансфузиологии, герпесвирусы выявлялись в целом в 42% случаев, и более конкретно ДНК ВЗВ, ВЭБ и ЦМВ в клетках крови определялись в 5,2%, 26,3% и 10,5% соответственно [4].

В работе В.В. Войцеховского с соавт. из Амурской государственной медицинской академии Российской Федерации при анализе инфекционных осложнений у онкогематологических больных, получавших программную ПХТ, герпетическую инфекцию при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) диагностировали значительно чаще, чем при других гемобластозах [5].

Имеются также данные о роли герпесвирусных инфекций в прогрессировании различных хронических гематологических заболеваний.

У W. Xiao с соавт. указывают, что синдром Рихтера, как прогрессирование ХЛЛ, может быть связан именно с ВЭБ-реактивацией [6]. Связь между реактивацией ВЭБ и повышенным риском развития синдрома Рихтера у пациентов с ХЛЛ во время иммуносупрессивной терапии наблюдалась и в исследовании Y. A. Chen с соавт. [7].

В исследовании Hongzai Guan с соавт. из Китая была проанализирована группа пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) на наличие ДНК ВЭБ в крови. Частота инфицирования ВЭБ среди пациентов с ОЛЛ и пациентов с ОМЛ составляла 40,9% и 25,3% соответственно. Частота положительных результатов ВЭБ при В клеточном -ОЛЛ была значительно выше в сравнении с Т-клеточном ОЛЛ 8,3% и 44,9% соответственно ($p < 0,05$). Пациенты с ОЛЛ и ВЭБ-инфекцией показывают значительно более низкую общую выживаемость по сравнению с пациентами без ВЭБ-инфекции ($p = 0,001$) [8].

Имеющиеся онкогематологические заболевания и современные препараты для их лечения (цитостатики, глюкокортикоиды и таргетные препараты) вызывают грубые нарушения клеточного звена иммунитета. Пациенты, которые получают препараты, направленные на подавление функции Т-лимфоцитов, например, флюдарабин, имеют повышенный риск развития эпизодов герпесвирусных инфекций [1].

Что касается ЦМВ-инфекции, то частота реактивации и последующих проявлений заболевания исторически считалась низкой у гематологических пациентов, не подвергнутых процедуре алло-трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Однако значительное увеличение интенсивного использования иммуносупрессивной химиотерапии, особенно при

лимфопролиферативных заболеваниях, привело к увеличению заболеваемости вирусными инфекциями у различных гематологических пациентов, что привело к актуальности ЦМВ в качестве все более важного патогена для определенных групп пациентов в условиях, отличных от аллогенной трансплантации. Высокие дозы стероидов, активное заболевание и лечение алемтузумабом, флударабином, бортезомибом и ритуксимабом являются наиболее значимыми, хотя и предполагаемыми факторами риска [9].

В обзоре E.V. Kushchevyyu с соавт., посвященном ЦМВ-инфекции у онкогематологических пациентов, которые получали цитостатическую терапию, говорится о высоком риске развития ЦМВ при использовании в схемах противоопухолевой терапии препаратов с Т-супрессивным эффектом, таких как цитарабин, циклофосфамид, метотрексат, флударабин, кортикостероиды, алемтузумаб и ритуксимаб [10].

Обзорная работа F. Marchesi из Италии, касающаяся ЦМВ-инфекции у онкогематологических пациентов без алло-ТГСК, в качестве основных факторов, связанных с риском ЦМВ-инфекции называют высокие дозы стероидов, активную стадию онкогематологического заболевания и применение в схемах противоопухолевой терапии ритуксимаба, бортезомиба или флударабина [11].

Согласно наблюдениям зарубежных исследователей частота встречаемости ВЗВ-инфекции составляет около 2% при хроническом миелоидном лейкозе, 13% при хроническом лимфолейкозе [12].

Особое внимание заслуживает наиболее часто используемый препарат таргетного типа для лечения множественной миеломы (ММ) – бортезомиб, применение которого ассоциировано с повышенным риском развития герпесвирусных инфекций преимущественно за счет ВЗВ. Согласно Тех.

В.В. с соавт. из Australian Cancer Hospital частота реактивации герпесвирусных инфекций у пациентов с ММ составляет 13–36 % и увеличивается при программах терапии с бортезомибом за счет инфекций, вызванных Herpes zoster [13]. Похожие данные приводит и А.А. Новикова, анализируя герпесвирусы в структуре инфекционных осложнений у пациентов с ММ, которые были выявлены у 22,9% пациентов и преобладали при использовании бортезомиба в течение первых двух курсов противоопухолевой терапии. При этом большинство эпизодов было обусловлено вирусом простого герпеса (ВПГ) и ВЗВ у 59,5% и 30,4% случаев соответственно, что наблюдалось в отсутствии профилактики этих инфекций. Тем не менее, даже на фоне профилактики противовирусными препаратами рецидивы герпесвирусной инфекции наблюдались у 25% пациентов [14]. В ряде исследований отмечалось, что герпесвирусные инфекции наиболее часто регистрировались в период первых 2–3 курсов противоопухолевой терапии, содержащих бортезомиб. Далее, в исследовании J. Li и соавт. указывают, что частота герпесвирусных инфекций была статистически значимо выше в период первых двух курсов терапии с бортезомибом в сравнении с последующими курсами 8,4 против 2,2% соответственно с $p = 0,002$ [15].

В другом исследовании частота инфекции, вызванной H. Zoster у пациентов с ММ, составила 22,3 % и большинство эпизодов также возникло в период первых трех содержащих бортезомиб курсов, независимо от длительности лечения ММ [16].

Из группы пациентов с онкогематологическими заболеваниями, имеющих повышенный риск реактивации инфекций герпесвирусной этиологии, в частности ЦМВ, ВЭБ, ВЗВ, существует контингент пациентов с

крайне высоким риском, которым показано проведение ПЦР-диагностики. Именно использование ПЦР является предпочтительным выбором в связи с тем, что серологические тесты в случаях переливания крови, иммунодефицита на фоне основного заболевания или специфического лечения (например, моноклональными антителами) противоречат друг другу и могут давать ложноположительный/ложноотрицательный результат.

ЛИТЕРАТУРА:

1) Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. И. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / под ред. В. А. Исакова. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 2-е изд., перераб. и доп. 670 с.

2) Jean de Melo Silva Cytomegalovirus and Epstein-Barr Infections: Prevalence and Impact on Patients with Hematological Diseases. BioMed Research International Volume 2020, Article ID 1627824.

3) A Busca / Viral infections in patients with hematological malignancies Leukemia Suppl. 2012 Aug; 1 (Suppl 2): S24–S25.

4) Клеточная терапия и трансплантация. / Инфекции кровотока и активация вируса герпеса после интенсивной химиотерапии взрослых онкогематологических больных / Виталий Николаевич Чеботкевич с соавт.

5) В.В. Войцеховский Анализ инфекционных осложнений гемобластозов в Амурской области. Выпуск 46, 2021.

6) W. Xiao, W. W. Chen, L. Sorbara et al., “Hodgkin lymphoma variant of Richter transformation: morphology, Epstein-Barr virus status, clonality, and survival analysis - with comparison to Hodgkin-like lesion,” Human Pathology, Vol. 55, pp. 108–116, 2016.

7) Y. A. Chen, R. C. Wang, Y. Yang, and S. S. Chuang, “Epstein–Barr virus-positive diffuse large B cell lymphoma arising from a chronic lymphocytic

leukemia: overlapping features with classical Hodgkin lymphoma,” *Pathology International* / Vol. 66, no. 7, pp. 393–397, 2016.

8) Correlations between Epstein-Barr virus and acute leukemia. Hongzai Guan. Volume89, *Journal of Medical Virology* Issue8 August 2017.

9) Cytomegalovirus infection in hematologic malignancy settings other than the allogeneic transplant. F. Marchesi.

10) E.V. Kushchevyy соавт. Cytomegalovirus infection in hematological and oncological patients receiving cytostatic therapy. Review and case report.

11) Marchesi F. Cytomegalovirus infection in hematologic malignancy settings other than the allogeneic transplant. *Hematol Oncol*. 2018;36:381–91).

12) Disseminated Herpes Zoster in a Patient with Acute Lymphoblastic Leukaemia. Shah MS. Case report.

13) Teh BW, Worth LJ, Harrison SJ, et al. Risks and burden of viral respiratory tract infections in patients with multiple myeloma in the era of immunomodulatory drugs and bortezomib: experience at an Australian Cancer Hospital. *Supp Care Cancer*. 2015;23(7):1901–6. doi: 10.1007/s00520-014-2550-3).

14) Инфекционные осложнения при различных программах противоопухолевой терапии у больных множественной миеломой А.А. Новикова, *Клиническая онкогематология*. 2019;12(2):231–9

15) Li J, Li Y, Huang B, et al. Drug-induced modulation of T lymphocytes as a potential mechanism of susceptibility to infections in patients with multiple myeloma during bortezomib therapy. *Cell Biochem Biophys*. 2015;71(1):457–64. doi: 10.1007/s12013-014-0224-x

16) Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. Bortezomib and the increased incidence of herpes zoster in patients with multiple myeloma. *Clin Lymph Myel*. 2008; 8(4):237–40. doi: 10.3816/CLM.2008. n. 031).

УТВЕРЖДАЮ

(инициалы, фамилия)

_____ 20__ г.

АКТ

о практическом использовании результатов исследования

в практическое здравоохранение

(сфера, в которой нашли практическое применение результаты исследования)

Комиссия в составе	_____
--------------------	-------

_____	настоящим подтверждает,
что	_____
(название структурного подразделения организации)	

Осуществлено внедрение в _____
материалов инструкции по применению «Метод диагностики герпесвирусных
инфекций у взрослых пациентов с онкогематологической патологией»

(указываются конкретные научные результаты, которые нашли применение)

полученных _____ С.А.Ходулевой, Е.В.Воропаевым, И.О.Стомой,
Т.Н.Губановой, М.М. Шепетько
при выполнении темы _____

для _____
(указываются решаемые практические задачи)

на основании чего _____ материалы инструкции «Метод диагностики
герпесвирусных инфекций у взрослых пациентов с онкогематологической
патологией» №181-1221 утв. МЗ РБ от 28.02.2022 г.
используются для _____

Экономический эффект от использования результатов составил _____
(расчет прилагается).

Члены комиссии:

(подпись)

(инициалы, фамилия)

(дата)

Научное издание

**Ходулева Светлана Александровна,
Воропаев Евгений Викторович,
Стома Игорь Олегович,
Губанова Татьяна Николаевна,
Шепетько Мария Михайловна**

**МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У
ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ**

инструкция по применению