

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД

К ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИИ И АЛЛЕРГИИ

В рамках X Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 26–27 февраля 2018 г.) при поддержке компании «Фармамед» была организована секция «Инфекции и аллергии». Работа секции проходила под председательством члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Александра Васильевича Горелова, а также заведующей кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО Красноярского ГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, д.м.н., профессора Галины Петровны Мартыновой. Докладчики, участвовавшие в работе секции, обобщили современные данные о микробиоте человека, дисбиозе и пищевой аллергии у детей, а также представили новые данные клинических исследований о применении мультиштаммовых пробиотиков, подчеркнув высокую эффективность английских пробиотиков нового поколения Бак-Сет.

INNOVATIVE APPROACH TO THE TREATMENT OF INFECTIONS AND ALLERGIES

Infections and Allergies section was organized within the framework of the 10th Annual All-Russian Infectious Diseases Congress with International Participation «Infectious Diseases in the Modern World: Evolution, Current and Future Threats» (Moscow, February 26–27, 2018) with support from Pharmamed. The section was held under the chairmanship of the Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor of the Department of Paediatric Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University I.M. Alexander Vasilievich Gorelov, and Head of the Department of Paediatric Infectious Diseases with Postgraduate Education Course of V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, MD, Professor Galina Petrovna Martynova. The speakers participating in the section have summarized recent data on human microbiote, dysbiosis and food allergy in children and presented new evidence-based data from the clinical studies on the use of multi-strain, emphasizing the high efficacy of British next-generation Bac-Set probiotics.

Эштон Харпер (Великобритания), доктор медицины, выпускник Медицинского факультета Университетского колледжа Лондона, глава медицинского отдела компании Probiotics International Limited, имеющей 25-летний опыт производства пробиотиков, и дважды награжденной Ее величеством Королевой Великобритании за достижения в области нутрицевтики, выступил с докладом «Фокус на микробиоту – микробиотические нарушения как междисциплинарная проблема глобального уровня».



Э. Харпер

Свое выступление профессор Э. Харпер начал с известной цитаты: «Если вам не нравятся бактерии – вы попали не на ту планету» и подробно рассказал о процессе формирования микробиоты человека и открытии пробиотиков.

Бактерии населяют нашу планету повсеместно. Начиная с 1970-х гг. соотношение человеческого организма и населяющих его бактерий оценивалось как 10 к 90 или как 90 к 10. По последним данным, соотношение оценивают как 50 на 50 или даже как 1 к 3 в пользу бактериальных клеток. Известно примерно 30 млрд человеческих клеток и столько же бактерий. Первыми появились примитивные прокариоты, которые далее эволюционировали в более сложные формы, распространяясь по всему организму. Микробиом человека крайне разнообразен. Сегодня расшифровано около 3500 видов бактерий: один лишь кишечник содержит несколько сотен видов.

Эукариотические клетки появились около 2 млрд лет назад. Человек отделился от человекообразных обезьян

около 6 млн лет назад, а вид *Homo sapiens* появился около 200 тыс. лет назад, и с этого времени произошли большие генетические изменения в микробиоте человека. Этому способствовала, во-первых, сельскохозяйственная революция, когда человек перешел от собирательства и охоты к земледелию, во-вторых, эпоха индустриализации, когда началось производство муки и сахара. Австралийское исследование, в котором изучался зубной налет из черепов, найденных при археологических раскопках, доказы-

вает, что в оральной микробиоте произошли большие изменения; таким образом, перемены коснулись гастроинтестинальной среды в целом (рис. 1).

Пробиотики начали исследовать в 1907 г., однако затем были открыты антибиотики, пенициллин в частности, что привело к временному забвению пробиотиков. В 1937 г. появилась сеть «Макдоналдс», которая также оказала огромное влияние на микробиоту ЖКТ. Современная жизнь приводит к снижению количества и разнообразия микробиома в кишечнике, увеличивается число вредных бактерий, из-за чего возникают различные патологии – аллергия, синдром раздраженного кишечника (СРК) и даже воспалительные заболевания кишечника. После открытия антибиотиков врачи в основном сосредоточились на уничтожении вредных бактерий. Однако в 90-х гг. XX в. медицинское сообщество вернулось к мысли о том, что далеко не все бактерии являются плохими и что некоторые можно использовать для улучшения здоровья.

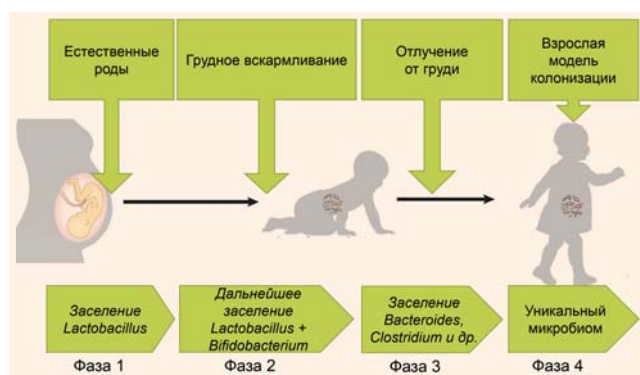
Далее профессор Э. Харпер остановился на этапах естественной колонизации кишечника.

Рождение естественным путем предусматривает прохождение ребенка через родовые пути, которые населены лактобактериями, далее ребенок получает дополнительные бактерии при грудном вскармливании, что способствует колонизации кишечника и играет огромную роль в развитии иммунной системы ребенка. Какие факторы могут влиять на становление микробиома на этих этапах? Наличие у матери какой-либо инфекции, причем не только вагинальной, но и, например, стоматологической; рождение естественным путем или путем кесарева сечения; естественное или искусственное вскармливание. Отказ от грудного молока и переход на обычные продукты питания – следующий этап становления микробиоты ребенка. Примерно в возрасте 3 лет микрофлора кишечника ребенка становится практически такой же, как у взрослого человека (рис. 2).

В микробиоме особо выделяют лактобактерии или бифидобактерии, стимулирующие выработку ИЛ-10, что улучшает иммунитет человека. Исследования показывают, что прием пробиотиков не только решает большинство проблем с ЖКТ и иммунными реакциями, но и благотворно влияет на психику, на работу головного мозга, лечит мигрень и болезни мочеполовых путей.

Профессор Э. Харпер отметил, что с проблемами нарушения микробиоты сталкиваются не только в педиатрической практике, но и в терапии взрослого населения, что повышает актуальность клинических исследований применения пробиотиков у взрослых.

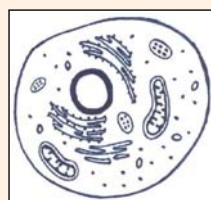
Рисунок 2. Этапы естественной колонизации кишечника



В одном из последних исследований по назначению пробиотиков в лечении СРК с диареей приняли участие 400 пациентов от 18 до 55 лет. Лечение длилось 4 месяца, затем 1 месяц велось наблюдение. Пациенты принимали по 2 капсулы 2 раза в день, всего 8 млрд КОЕ/сут. Тестируемый пробиотик содержит 14 штаммов бактерий. Срок годности препарата 2 года, не требует хранения в холодильнике. После 4 месяцев 34% пациентов излечились по сравнению с 13% в группе плацебо. Улучшилось качество жизни: снизился болевой синдром, уменьшилось вздутие, сократилась частота походов в туалет в течение суток более чем наполовину.

Дискуссия о том, что лучше – моноштаммовые или мультиштаммовые пробиотики до сих пор продолжается. Доказательная база говорит в пользу мультипробиотиков,

Рисунок 1. Эволюция микробиома человека



Эукариоты
2,1 млрд лет назад



Первые предки
6 млн лет назад



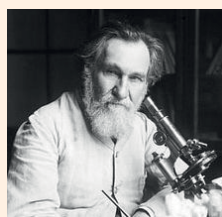
Появление Homo Sapiens
200 000 лет назад



«Сельскохозяйственная революция» ~ 10 000 лет назад



«Индустриализация» 200 лет назад



1907 г.

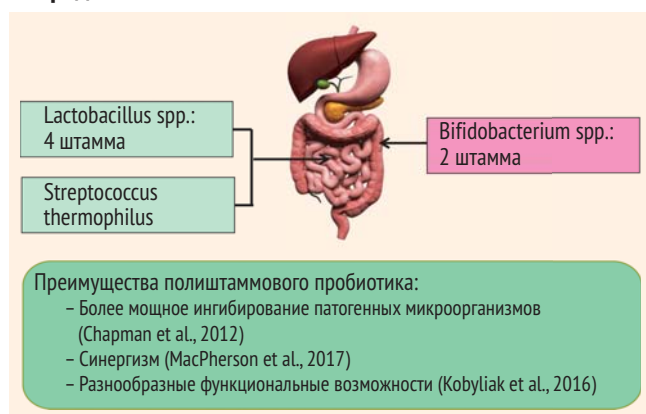


1928 г.



1937 г.

Рисунок 3. Преимущества полиштаммовых пробиотиков перед моноштаммовыми



содержащих разные бактерии, воздействующие на разные участки организма и, более того, производящих более выраженный ингибирующий эффект на патогены. Кроме того, у мультипробиотиков возникает эффект синергизма, когда бактерии дополняют друг друга (рис. 3).

По словам профессора Э. Харпера, в педиатрической практике особую проблему представляют острый гастроэнтерит, антибиотик-ассоциированная диарея, заболевания, обусловленные *H. pylori*, некротический энтероколит (НЭК), а также аллергические заболевания.

Современные данные по распространенности острого гастроэнтерита указывают на снижение смертности в развитых странах от этой патологии. Однако заболевание по-прежнему приводит к тяжелым состояниям. В настоящее время пробиотики успешно применяются при бактериальных и вирусных диареях, в т.ч. при ротавирусной

инфекции, которая преобладает у детей младшего возраста. По острому гастроэнтериту в настоящее время проводится большое исследование с участием 85 пациентов. Уже на шестой день излечились 73%, а на седьмой день – 95% пациентов группы, получавшей на фоне базовой терапии диареи мультипробиотик. По сравнению с плацебо лечение диареи происходит быстрее как минимум на два дня. Поэтому мультипробиотики совместно с оральной регидратацией можно рекомендовать для быстрого снятия симптомов острого гастроэнтерита (рис. 4).

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) – наиболее частая патология, связанная с приемом антибактериальных препаратов: ее распространенность достигает 22%. Дополнительными факторами риска развития ААД у детей являются кесарево сечение, искусственное вскармливание и т.д. Когда к приему антибиотиков добавляют пробиотики, выраженность симптомов значительно снижается. Кокрановский обзор охватил 23 исследования, сравнивающих прием антибиотиков одновременно с пробиотиками и с плацебо. В первой группе исчезновение или уменьшение симптомов отмечалось у 90%, во второй – у 25%.

На становление микробиоты кишечника влияют микрофлора матери, способ родоразрешения, антибактериальная терапия матери и ребенка и окружающая среда. Задержка микробной колонизации кишечника вызывает необратимые изменения в иммунной системе

В целях профилактики антибиотик-ассоциированной диареи пробиотики назначают одновременно с антибиотиками. Исследования показывают, что при сочетанном приеме риск ААД значительно снижается. Между приемом антибиотика и пробиотика необходим временной промежуток не менее 2 часов, чтобы максимизировать действие пробиотика и обеспечить выживание микроорганизмов.

Эффективность продемонстрировало лечение поражения, вызванного *H. pylori*, с помощью мультипробиотиков. Одна группа пациентов принимала препараты по стандартной трехкомпонентной схеме, другая – по той же схеме вместе с мультипробиотиками. Было показано значительное уменьшение количества случаев диареи при приеме мультипробиотиков. Некоторые микроорганизмы блокируют основные этапы механизма воздействия *H. pylori* на организм, а также помогают поддерживать на надлежащем уровне кислотный баланс в кишечнике (рис. 5). Проанализировано 143 исследова-

Рисунок 4. Эффективность мультипробиотика в комплексной терапии острого гастроэнтерита

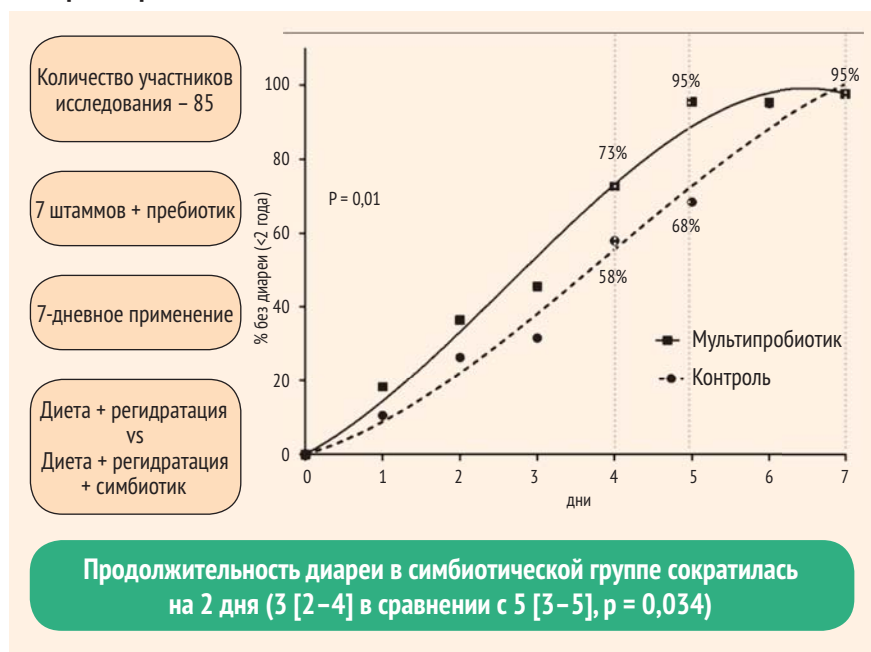
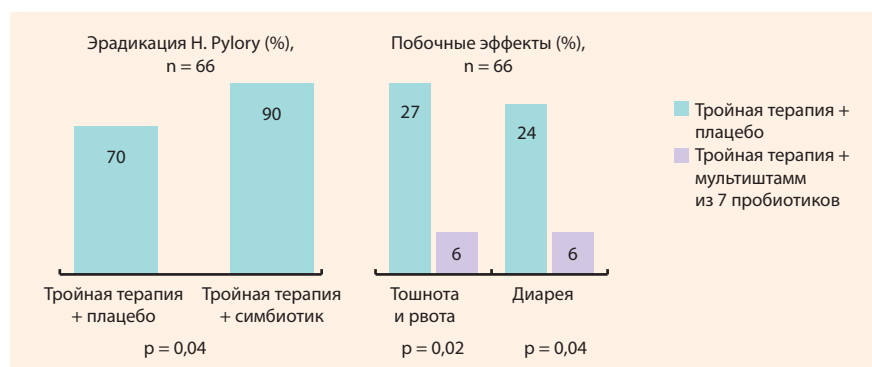
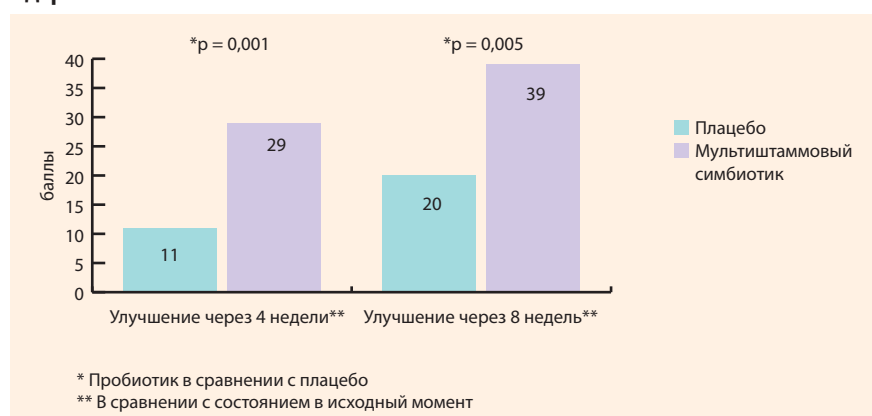


Рисунок 5. Эффективность мультипробиотика в лечении *H. pylori***Рисунок 6. Эффективность полиштаммового пробиотика в терапии атопического дерматита**

ния на эту тему, результаты метаанализа опубликованы в «Британском медицинском журнале» (BMJ).

Доказана высокая эффективность мультипробиотиков при атопическом дерматите. Их можно использовать не только в лечении, но и при профилактике аллергии у предрасположенных к ней беременных женщин и новорожденных детей. В исследовании сравнивался эффект моноштаммовых и мультиштаммовых пробиотиков: у последних снова проявился выраженный синергетический эффект, выразившийся в статистически достоверно лучшем результате в сравнении с контрольной группой. Микробиом благотворно действует на развитие иммунной системы, что объясняется взаимодействием бактерий с дендритными клетками. Если с дендритными клетками связываются «плохие» бактерии, в иммунные клетки передается неправильный сигнал, провоцирующий аномальный иммунный ответ. При связывании дендритных клеток с «хорошими» бактериями этого не происходит. Было проведено большое исследование мультиштаммовых симбиотиков при атопическом дерматите. В исследовании принимали участие 52 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 6 лет. Для оценки эффективности использовалась шкала SCORAD. На фоне приема мультиштаммовых симбиотиков через 4 недели произошло улучшение по шкале на 29 баллов, на фоне приема плацебо – на 11 баллов (рис. 6). Другое аналогичное исследование показало 39 баллов против 20 соответственно.

Одна из самых тяжелых мультифакторных патологий у детей раннего возраста – некротизирующий энтероколит. В 90% случаев этим заболеванием страдают недоношенные дети. НЭК обусловлен незрелостью ЖКТ, ишемией и запоздалой колонизацией кишечника. Летальность при НЭК достигает 35%.

По данным исследований, на фоне НЭК сильно снижается количество бифидобактерий, в то время как количество вредных бактерий аномально увеличивается, в результате чего возникает дисбиоз, что отрицательно влияет на иммунную систему. Большую роль также играет генетическая предрасположенность. Кокрановский анализ показал, что на фоне приема мультипробиотиков риск тяжелого течения НЭК уменьшается на 60%, а смертность снижается почти втрое (на 34%). Компания Probiotics Int. проводила исследование с участием 60 недоношенных детей, рожденных на сроке гестации менее 32 недель. Мультипробиотик Bio-Kult Infantis (на российском рынке зарегистрирован под названием Бак-Сет®), включающий 7 видов пробиотических бактерий (1×10^9 КОЕ) и пребиотик, назначался курсом до 2 недель (в среднем не менее 13 дней).

НЭК в группе, получавшей мультипробиотик, развился у 5 новорожденных, в контрольной группе (без пробиотика) – у 14 детей ($p < 0,02$). Из 5 новорожденных группы пробиотика на фоне продолжения приема мультипробиотика клиническое улучшение было зарегистрировано у 4 детей.

Доказана высокая эффективность мультипробиотиков при атопическом дерматите. Их можно использовать не только в лечении, но и при профилактике аллергии у предрасположенных к ней беременных женщин и новорожденных детей

В заключение профессор Э. Харпер подчеркнул, что наши знания о влиянии мультипробиотиков на здоровье человека пополняются новыми данными постоянно. Уже не вызывает сомнения положительное влияние пробиотиков при диарее, аллергических состояниях, метаболическом синдроме, инфекции *H. pylori*. Целесообразность применения мультипробиотиков у детей на фоне антибактериальной терапии, при инфекционной диарее, атопическом дерматите и даже некротизирующем энтероколите также обоснованна, и необходимы дальнейшие исследования для их внедрения в широкую педиатрическую практику.

В конце выступления профессор Э. Харпер ответил на вопрос аудитории об особенностях назначения мультипробиотиков при антибактериальной терапии: длительность приема мультипробиотиков должна варьировать от 2 до 4 недель. При сложных состояниях – метаболическом синдроме, хронических заболеваниях – до 6 месяцев.

Работу симпозиума продолжила д.м.н., профессор, заведующая отделением аллергологии Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» **Вера Афанасьевна Ревякина** с докладом «Нарушения микробиоты и пищевая аллергия у детей».

Профессор В.А. Ревякина начала свое выступление с освещения актуальной проблемы взаимосвязи иммунной системы новорожденного ребенка, аллергии и инфекции, напомнив, что различные бактерии и вирусы могут провоцировать развитие аллергии или вызывать обострение аллергического заболевания. Она обратила внимание на роль кишечной микробиоты в формировании оральной толерантности и факторы риска, вызывающие аллергию у ребенка (стерильные условия, кесарево сечение, антибактериальная терапия, искусственное вскармливание), приводящие к нарушению кишечного микробиоценоза и созревания иммунного ответа. Именно кесарево сечение способствует синтезу провоспалительных цитокинов и высокой колонизации штаммом *Clostridium*, что приводит к необратимым изменениям в иммунной системе, запуская каскад аллергического воспаления у ребенка. Задержка микробной колонизации кишечника вызывает необратимые изменения в иммунной системе, поэтому при высоком риске аллергии *Всемирная организация аллергологии* рекомендует использовать пробиотики у матери в дородовой и послеродовой период, т.к. их взаимодействие с микрофлорой кишечника является эффективной профилактической мерой. Очень важно определить отклонения в колонизации кишечника ребенка, рожденного в условиях риска. Стоит обратить внимание, что бифидобактерий у детей, рожденных путем кесарева сечения, гораздо меньше, чем у детей при естественном родоразрешении.

Большую часть выступления профессор В.А. Ревякина посвятила проблеме пищевой аллергии у детей, отметив, что именно пищевая аллергия служит пусковым фактором развития многих аллергических заболеваний, таких как атопический дерматит, крапивница, ангиоотек, строфулюс; гастроинтестинальные симптомы; аллергический ринит, ларингит, бронхиальная астма; анафилаксия. Отметила раннее дебютирование крапивницы (у детей первых месяцев жизни). Обратила внимание на антенатальные факторы риска пищевой аллергии – наследственную отягощенность, прием гормональных препаратов в период гестации, фетоплацентарную недостаточность, патологию ЖКТ у матери, патологическое течение родов и постнатальные – масса тела при рождении менее 3 и более 4 кг, позднее прикладывание к



В.А. Ревякина

груди, искусственное вскармливание, раннее введение прикорма и др.

Коварство пищевой аллергии заключается в том, что она может выражаться гастроинтестинальным синдромом, а также респираторными и кожными проявлениями. Современная наука активно изучает фенотипы пищевой

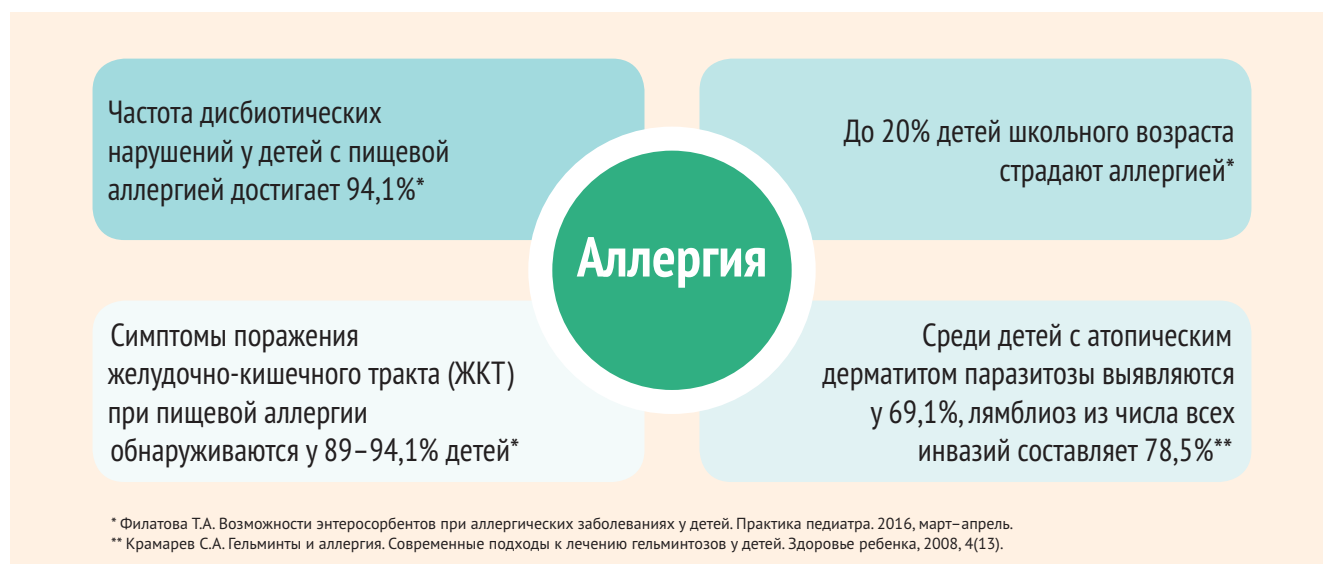
аллергии, разделяя их по клиническим проявлениям и механизмам развития. Гастроинтестинальный фенотип пищевой аллергии характеризуется неспецифическими симптомами, встречающимися и при аллергических заболеваниях ЖКТ, и у детей, страдающих кишечными инфекциями, особенно при наличии симптома «кровь в стуле». Среди продуктов, вызывающих аллергию, – коровье молоко, арахис, орехи, яйцо, рыба, морепродукты, пшеница, соя. По механизму этот фенотип классифицируется на IgE-зависимые реакции

(гастроинтестинальная анафилаксия, оральный аллергический синдром) и не-IgE-зависимые реакции (аллергическая энтеропатия, аллергический энтероколит, колит при естественном вскармливании, проктоколит, проктит). Также существует смешанный фенотип пищевой аллергии, включающий и IgE-зависимые, и не-IgE-зависимые реакции – эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит, СРК. Пациенты с эозинофильным эзофагитом, особенно дети первого года жизни, часто остаются без подтвержденного диагноза, а СРК-патология, которая раньше встречалась преимущественно у взрослых, сейчас встречается и у детей.

Задержка микробной колонизации кишечника вызывает необратимые изменения в иммунной системе, поэтому при высоком риске аллергии Всемирная организация аллергологии рекомендует использовать пробиотики у матери в дородовой и послеродовой период, т.к. их взаимодействие с микрофлорой кишечника является эффективной профилактической мерой

Необходимо обратить внимание, что IgE-зависимые реакции имеют гораздо большее распространение, симптомы заболевания развиваются стремительно – от нескольких минут до 2 часов после воздействия аллергена. Чаще всего у таких детей в последующем развивается перекрестная аллергия с пыльцевыми аллергенами. Например, даже яблоки, использовавшиеся ранее как диетический продукт, могут вызывать клинические проявления у такой категории пациентов.

В свою очередь, оральный аллергический синдром у детей старшего возраста чаще развивается после употребления сырых свежих фруктов и овощей, в то время как у детей младшего возраста он ассоциируется с аллергенами куриного яйца, рыбы, орехов, бобовых.

Рисунок 7. Показания к назначению пробиотиков при аллергии

Профессор В.А. Ревякина привела основные методы лабораторной диагностики пищевой аллергии: общий анализ крови (эозинофилия); исследование аллергенспецифических IgE- и IgG-антител к пищевым аллергенам в сыворотке крови и копрофильтратах, определение общего IgE и сывороточного и секреторного IgA; пищевые провокационные пробы; тесты, оценивающие повреждение слизистой оболочки ЖКТ; определение экскреции с калом эозинофильного катионного протеина и TNFα; эндоскопическое обследование верхних и нижних отделов ЖКТ.

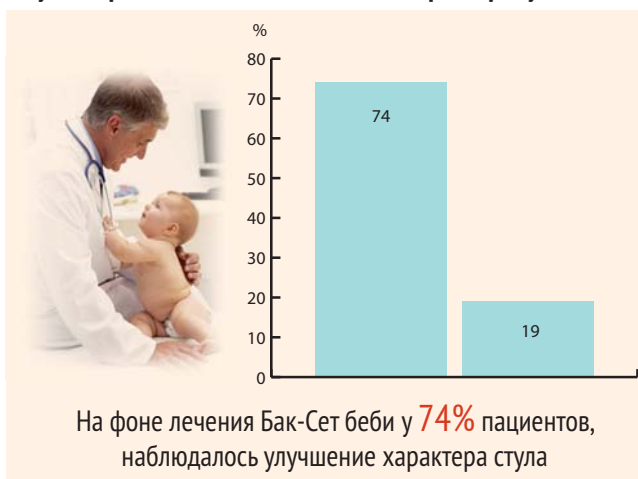
Говоря о терапии гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии, профессор В.А. Ревякина подчеркнула важность соблюдения диеты с учетом причинно-значимого пищевого продукта – элиминация продукта-аллергена, с обязательной заменой его на безопасный продукт, в противном случае высок риск развития дефицитных состояний (витаминная или белково-энергетическая недостаточность). Вторым этапом терапии является применение антигистаминных препаратов, оральных форм кромогликата натрия, кетотифена (у детей раннего возраста), глюкокортикостероидов и антиинтерлейкина-5. Третьим компонентом комплексной терапии пищевой аллергии является назначение пробиотиков.

Профессор подробно остановилась на важности применения пробиотиков, т. к. у детей с аллергическими заболеваниями наблюдаются дисбиотические нарушения, преобладает патогенная микрофлора, вызывающая воспалительные явления в ЖКТ и снижающая синтез секреторного IgA. Кроме того, пробиотики оказывают иммуномодулирующее воздействие, уменьшают риск возникновения ААД и ротавирусной инфекции.

По некоторым данным, частота дисбиотических нарушений у детей с пищевой аллергией достигает 94,1%. Однако доказано, что пробиотики профилируют развитие аллергии у детей, предрасположенных к атопии, и стимулируют синтез противовоспалительных цитокинов,

а также снижают синтез IgE, уменьшая воспаление в шоковом органе (рис. 7).

Профессор В.А. Ревякина привела данные собственного исследования по использованию мультипробиотика нового поколения Бак-Сет (Probiotics Int., Великобритания), включающего 7 штаммов живых бактерий и пребиотик (ФОС). Хорошая переносимость пробиотика, отсутствие в его составе лактозы и удобство применения (не требует хранения в холодильнике, разводится в воде, молоке, соке, детском питании, однократный прием) позволяют добиться хорошей комплаентности. Бак-Сет беби назначают детям с рождения по 1 саше после еды. Первоначальный дизайн исследования предполагал назначение мультипробиотика сроком на 2 недели согласно стандартному регламенту назначения пробиотиков, однако в исследовании принимали участие пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, что потребовало увеличения срока терапии до 4 недель. Профессор подчеркнула, что количе-

Рисунок 8. Клинические результаты эффективности мультипробиотика Бак-Сет беби на характер стула

ство ответивших на лечение пациентов увеличивалось с каждым днем. Согласно клиническим данным, на фоне лечения Бак-Сет беби у 74% пациентов наблюдалось улучшение характера стула (рис. 8), кроме того, отмечалось улучшение динамики кожных проявлений, иммунологических показателей, показателей sIgA у пациентов основной и контрольной группы, показателей микробиологических параметров.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали эффективность мультипробиотика нового поколения Бак-Сет, содержащего комплекс уникальных штаммов живых бактерий (*Lactobacillus* и *Bifidobacterium* и др.), при комплексном лечении детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии (рис. 9). Клинически доказана хорошая переносимость и безопасность его применения у детей раннего возраста с атопическим дерматитом.

В заключение председатель симпозиума профессор А.В. Горелов поблагодарил экспертов за выступление, подчеркнув особую важность и актуальность содержания докладов, представивших инновационное направление в терапии дисбиозов. Появление на российском фармацевтическом рынке мультиштаммового пробиотика ознаменовало собой поистине новую эру в лечении и профилактике таких заболеваний, как антибиотик-ассоциированная диарея, острые гастроэнтериты, а также в восстановлении нормальной микрофлоры при аллергических заболева-

Рисунок 9. Выводы результатов исследования применения мультипробиотика Бак-Сет беби

- ✓ Включение в комплексное лечение детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии мультиштаммового пробиотика Бак-Сет беби способствовало повышению эффективности общепринятой терапии, достижению устойчивой ремиссии заболевания
- ✓ sIgA может быть рассмотрен как биомаркер, обладающий не только диагностической, но и прогностической ценностью при проведении терапии мультиштаммовым пробиотиком Бак-Сет беби.
- ✓ Хорошая переносимость и безопасность мультиштаммового пробиотика Бак-Сет беби у детей раннего возраста с атопическим дерматитом обуславливает возможность более широкого применения.

ниях. Это перевернуло представление о традиционной терапии моноштаммовыми пробиотиками. Результаты клинических исследований, которые были освещены в докладах, демонстрируют высокий уровень доказательности мультипробиотического комплекса Бак-Сет. Таким образом, именно мультиштаммовые пробиотики открывают совершенно новые перспективы в лечении дисбиозов у самых разных категорий пациентов.



Подготовила Ксения Кириллова

Бак-сет®

Мульти-пробиотик нового поколения
для взрослых и детей
с рождения



Награда Королевы
Елизаветы II Великобритании
в 2011 и 2016 гг.



www.bac-set.ru; www.pharmamed.ru
Консультация специалиста: (495) 744-06-27

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ