

Пролапс гениталий: патогенез, патогенетическое лечение, НОВЫЕ ПОДХОДЫ

Гречканев Г.О., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ПИМУ;

Мотовилова Т.М., к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ПИМУ;

Котова Т.В., к.м.н., гл. врач поликлиники РГСУ (Москва);

Крупина Д.С., врач-ординатор РД №4 им.А.Ф.Добротинной;

Сиротина Л.З., врач-ординатор НОКБ им. Н.А. Семашко;

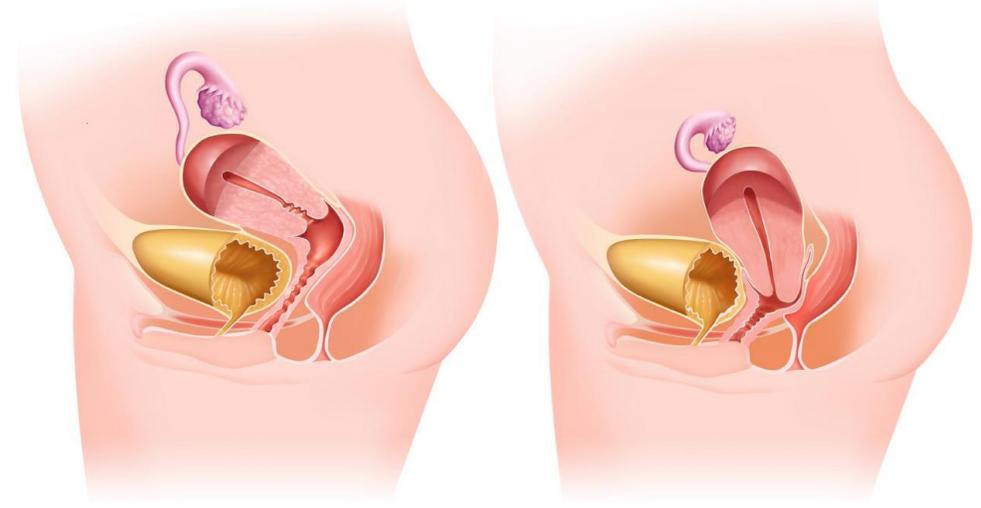
О времена, о люди....

- ▶ Современная демографическая ситуация ведет к неизбежному увеличению доли представителей старшей возрастной группы, в том числе, в женской популяции.
- ▶ В связи с этим проблема своевременной коррекции и профилактики расстройств, ассоциированных с «продвинутым» возрастом приобретает особую актуальность [1].



Качество жизни под ударом

- ▶ Одним из таких расстройств является пролапс тазовых органов (ПТО) - патологическое состояние, при котором происходит сочетанное или изолированное опущение тазового дна и органов малого таза, что вызывает симптомокомплекс, значительно снижающий качество жизни женщин.
- ▶ Различные источники определяют распространенность данного недуга в широком диапазоне - от 3 до 70% [1].



1. Lagana A.S., La Rosa V.L., Rapisarda A.M.C., Vitale S.G. Pelvic organ prolapse: the impact on quality of life and psychological well-being. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2018;39:164-166.
doi: 10.1080/0167482X.2017.1294155.

Чем дальше в лес....

При этом четко прослеживается зависимость частоты регистрации ПТО от возраста - до 30 лет опущение внутренних половых органов фиксируется у 10%, в интервале 30-45 лет оно встречается уже в 40% случаев, а после 50 лет каждая 2-я женщина указывает на симптомы заболевания [1,2].



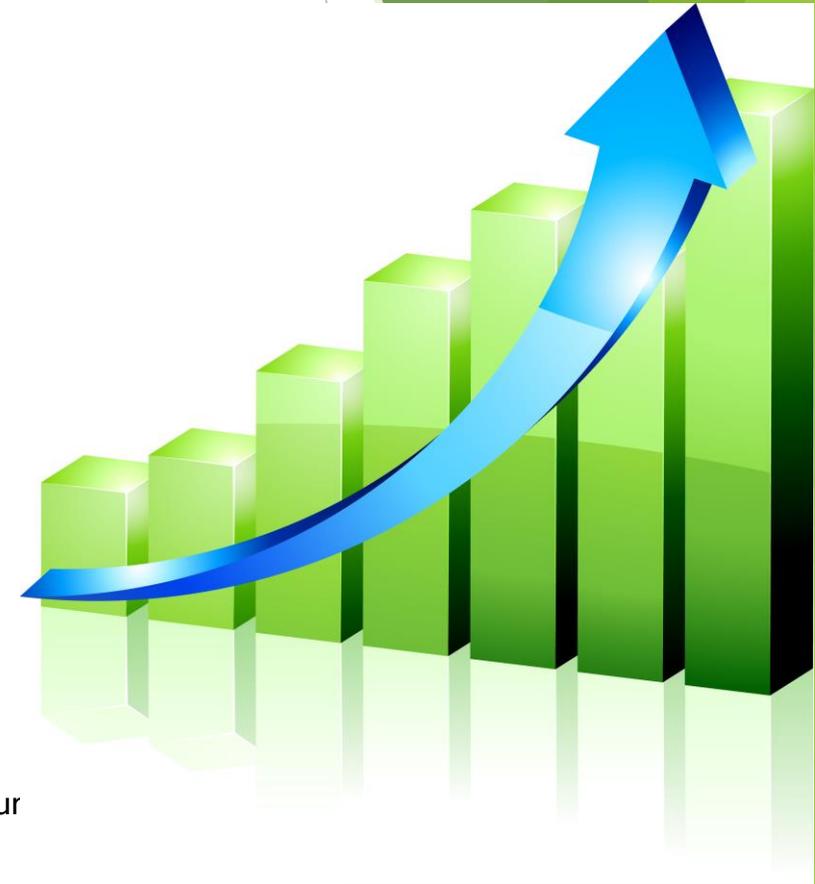
1. Гвоздев М.Ю., Тупикина Н.В., Касян Г.Р., Пушкарь Д.Ю. Пропалс тазовых органов в клинической практике врача-уролога: методические рекомендации. М., 2016. 52 с.;
2. Петрос П. Женское тазовое дно. М.:МЕДпресс-информ, 2016. 396с.

Каковы тенденции???

- ▶ Еще в 2001 г. Карл Лубер [1], предсказал возможность увеличения заболеваемости ПТО в 2 раза в течение последующих 30 лет. Прошло 2/3 этого срока, и ...
- ▶ ...заболеваемость ПТО растет, а пациентки, поступившие на оперативное лечение недуга, занимают не менее трети коек гинекологических стационаров [2].

1. Luber K.M., Boero S., Choe J.Y. The demographics of pelvic floor disorders: current observations and futur J Obstet Gynecol. 2001; 184 (7): 1496-501.

2. Токтар Л.Р. Женская пролаптология: от патогенеза к эффективности, профилактики и лечения. Журнал для непрерывного образования врачей. - 2017. - С. 98-105.



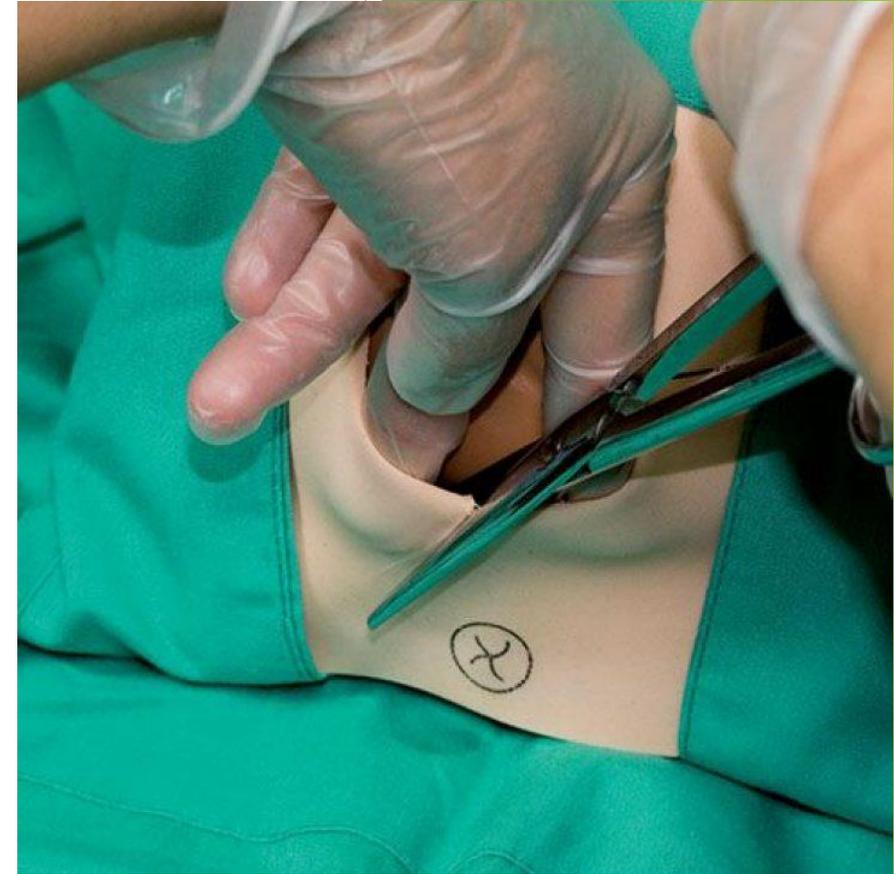
Факторы риска пролапса

- ▶ беременность, причем закончившаяся как через естественные родовые пути, так и путем операции кесарева сечения,
- ▶ тяжелый физический труд,
- ▶ хронические запоры,
- ▶ обструктивные болезни легких
- ▶ возрастная депривация уrogenитального тракта по отношению к эстрогенам с последующим нарушением биосинтеза коллагена и депонирования его в фибробластах.



Факторы риска пролапса

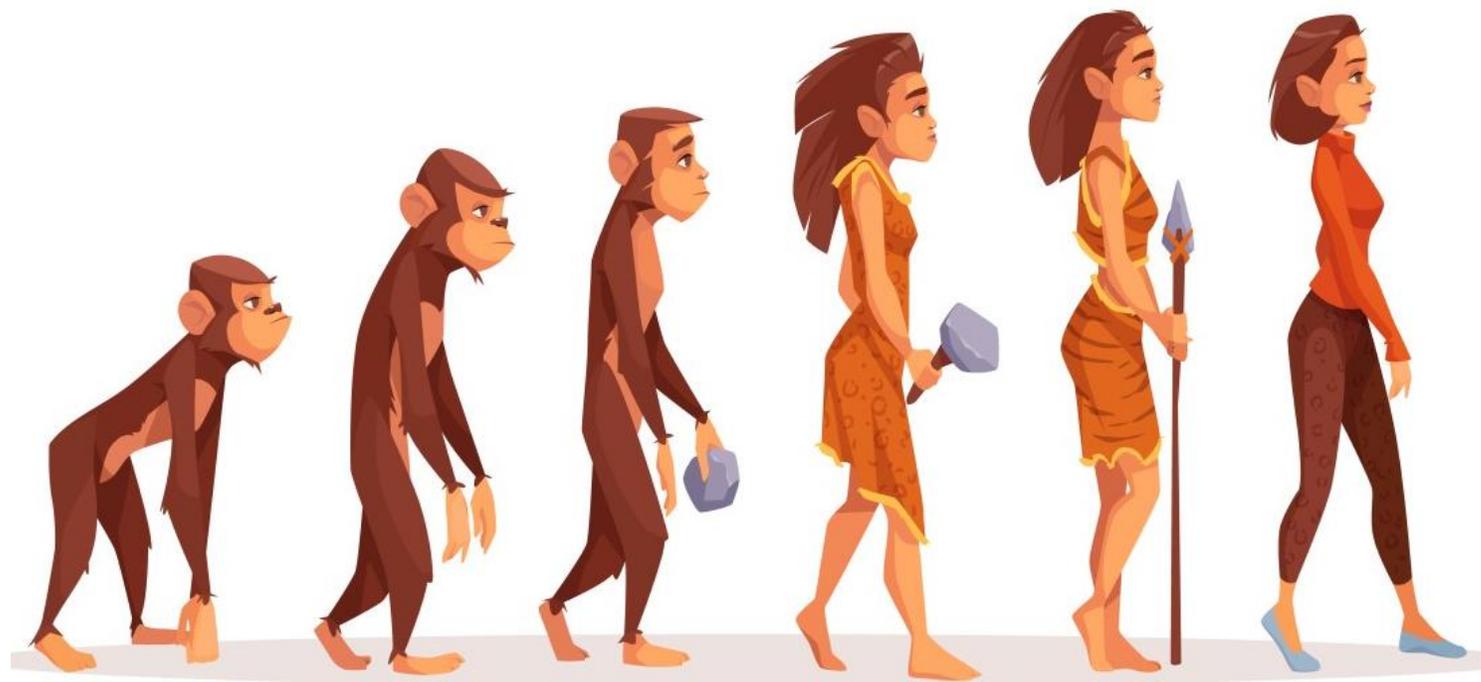
- ▶ Исследования К.Reimers и соавт. [1] показали, что различий в частоте эпизиотомии у женщин с ПТО и без него нет, а состояние вульварного кольца после родов не зависит от способа родоразрешения.
- ▶ Л.Р.Токтар [2], напротив, полагает, что технология рассечения промежности в 80% случаев переходит **в дальнейший разрыв по углу резаной раны.**



1. Reimers C. et al. Risk factors for anatomic pelvic organ prolapse at 6 weeks postpartum: a prospective observational study. International Urogynecology Journal. 2018.
2. Токтар Л.Р Женская пролаптология: от патогенеза к эффективности профилактики и лечения. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», М.: Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2017. - № 3. - С. 101.

В чем причины ПТО???????

- ▶ Распространенным является мнение о связи пролапса с изменением положения тела при переходе от четвероногих к двуногим. Однако известны случаи ПТО у лошадей, коров, собак, кошек...



Дисплазия соединительной ткани

- ▶ Часто наблюдается сочетание ПТО с такими болезнями и состояниями, как гиперподвижность суставов, артрит, остеохондроз, остеопороз, плоскостопие, геморрой, патология дыхательной системы, грыжи передней брюшной стенки, *striae gravidarum*, миопия и др. [1].
- ▶ Эти факты заставляют предполагать, что скорее патологические изменения (дисплазия) соединительной ткани, чем роды и акушерские травмы тазового дна, способствуют возникновению пролапса тазовых органов у молодых женщин.



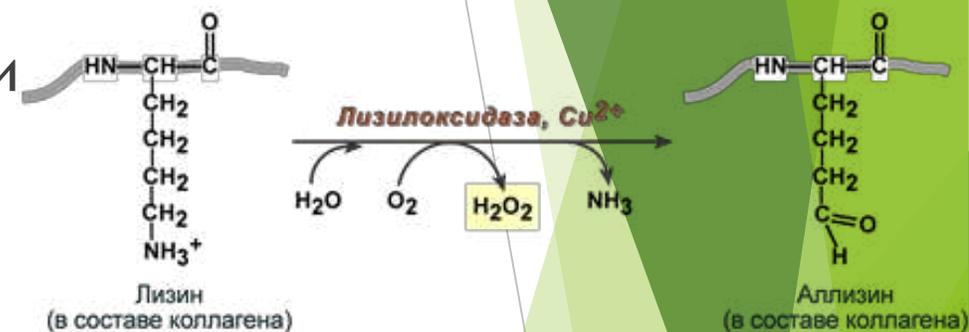
Генетическая обусловленность

- ▶ ПТО рассматривается как наследственно детерминированный дефект в молекулярно-биохимической структуре коллагена, имеющий следствием снижение прочности фиксирующего аппарата и фасций тазового дна
- ▶ Чаще ПТО и рецидивы после хирургической коррекции возникают у представительниц европеоидной, нежели негроидной расы



Генетическая обусловленность

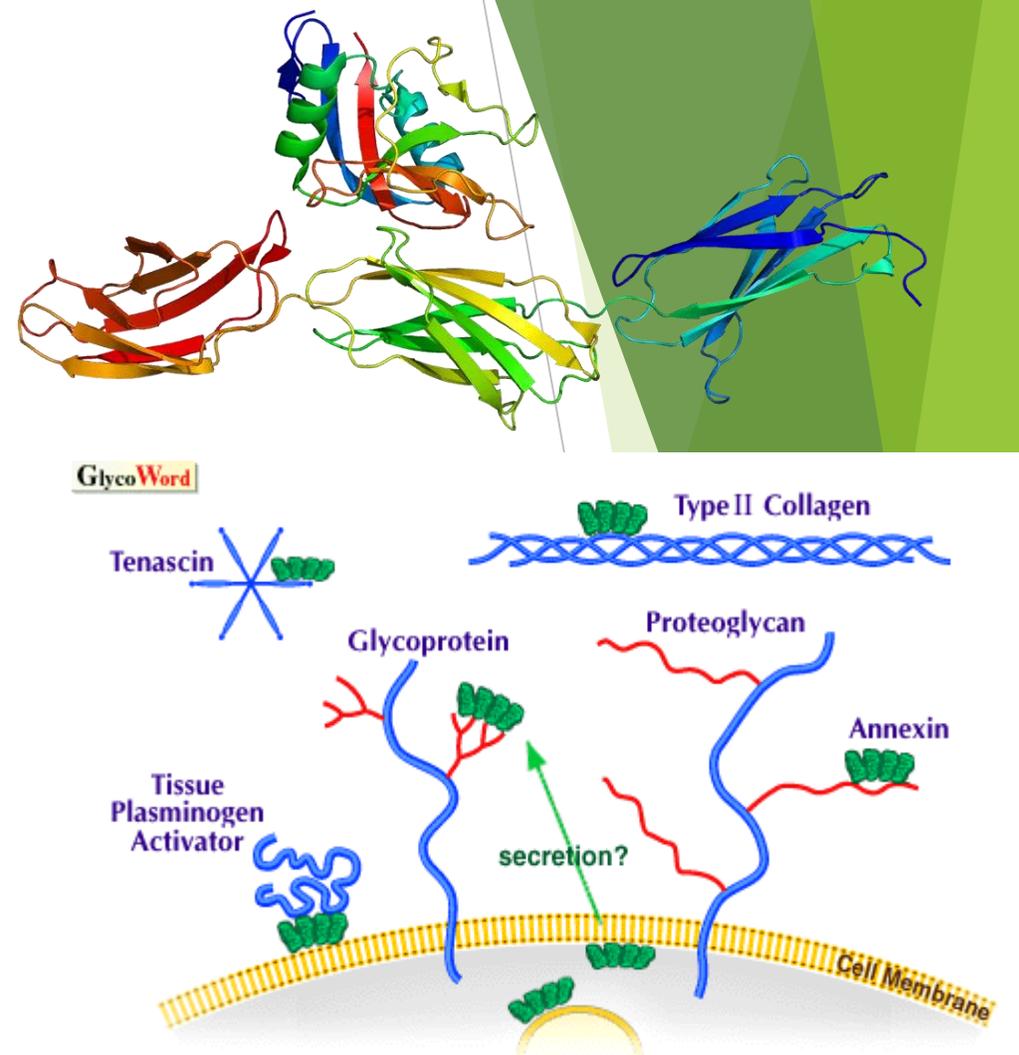
- ▶ К числу генов-кандидатов, реализующих ПТО, относится ген NAT2, участвующий в организации и восстановлении эластических волокон и являющийся геном II фазы системы детоксикации [1].
- ▶ Играет роль полиморфизм и ряда других генов [2]. Так, выявлена связь ПТО с рядом одиночных нуклеотидных полиморфизмов на хромосоме 9q21, полиморфизма генов **фибулина-5** (FBLN5) и **лизилоксидазоподобного фермента 1** (LOXL1) которые участвуют в формировании эластического волокна соединительной ткани.



1. Consonni S.R., Werneck C.C., Sobreira D.R., et al. Elastic fiber assembly in the adult mouse pubic symphysis during pregnancy and postpartum// Biol Reprod. -2012. - Vol.86(5):151. - P. 1-10.
2. Русина Е.И., Беженарь В.Ф., Иващенко Т.Э. и др. Особенности полиморфизма генов NAT2, GST t1, GST m1 у женщин с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014; 1(2): 36-40

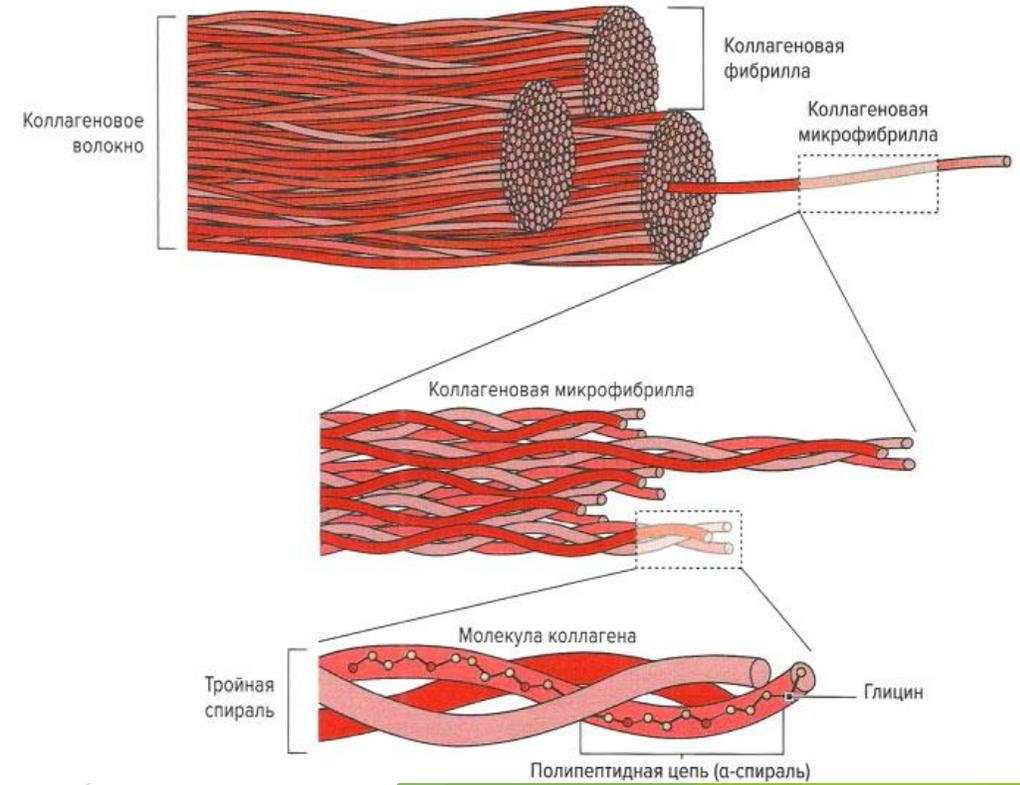
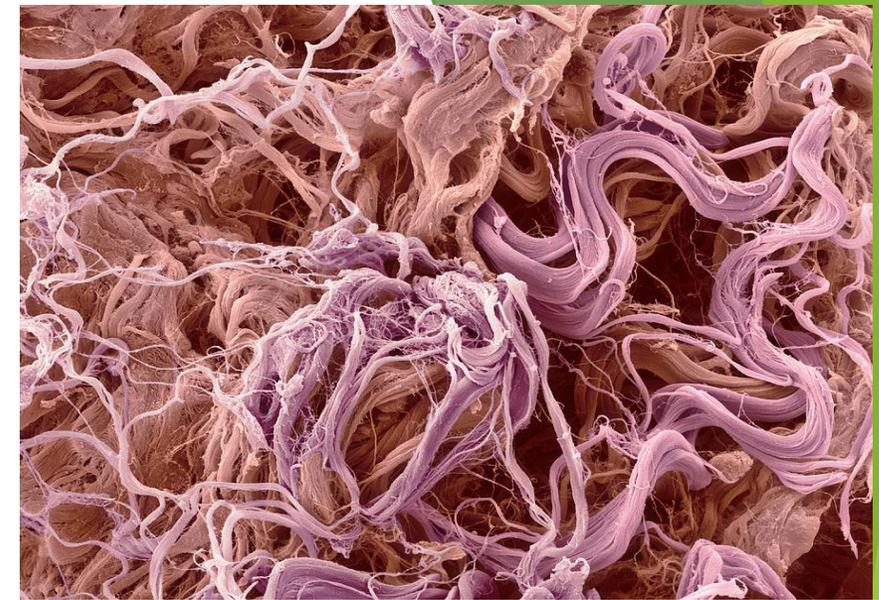
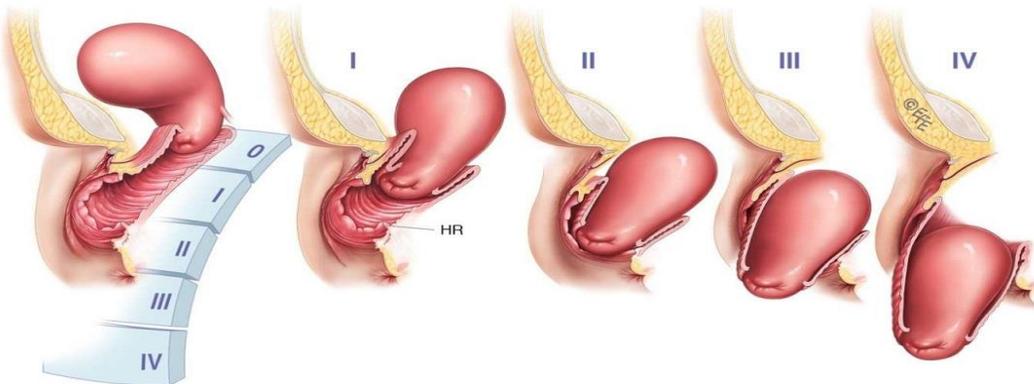
Биохимия пролапса

- ▶ Обнаружено нарушение синтеза эластина фибробластами в стенке влагалища, что, безусловно, снижает его механическую прочность и удерживающие способности [1].
- ▶ Показано [2], что при ПТО имеет место изменение гликопротеинового профиля основного вещества соединительной ткани, о чем свидетельствует увеличение содержания **тенасцина X**, синтезируемого фибробластами в ответ на микротравму тканей, подвергающихся постоянному растяжению.



Аспекты патогенеза

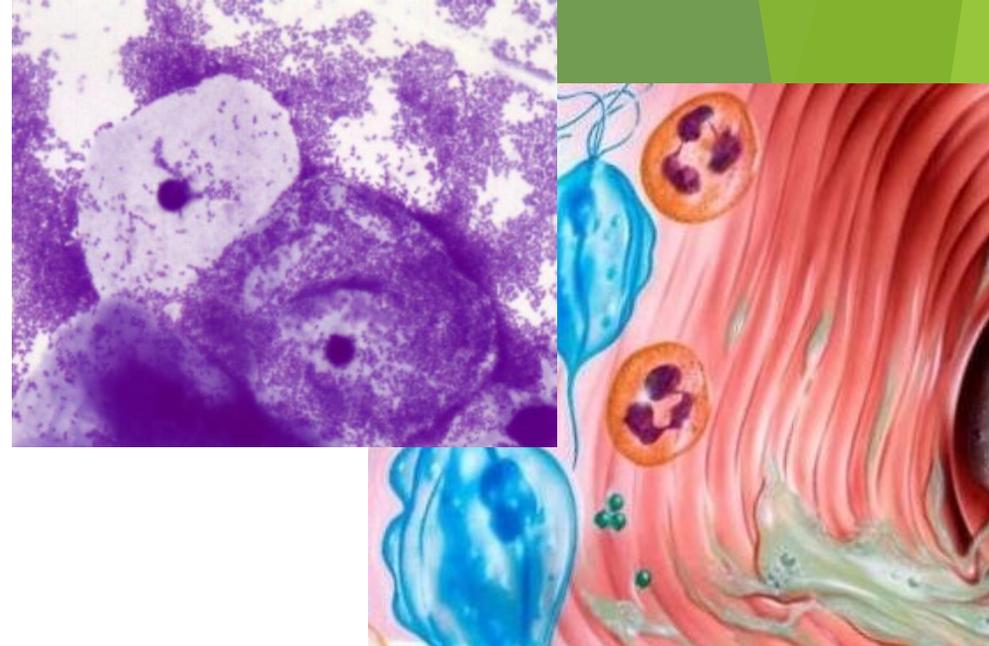
- ▶ В конечном счете это способствует усилению разобщения коллагеновых фибрилл и гладкомышечных клеток, нарушению архитектоники внеклеточного матрикса, возрастанию подвижности тканей и прогрессированию пролапса



Что еще важно?

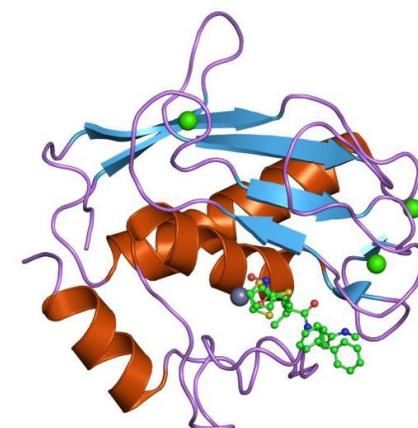
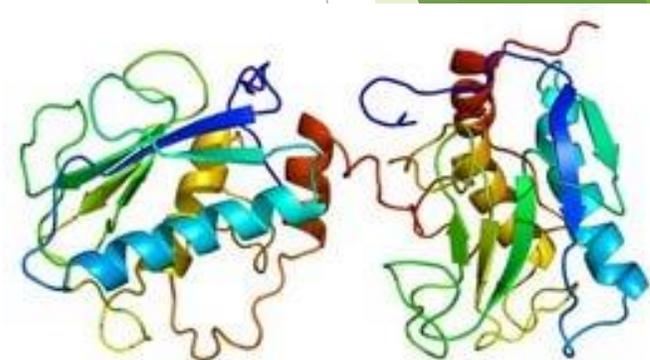
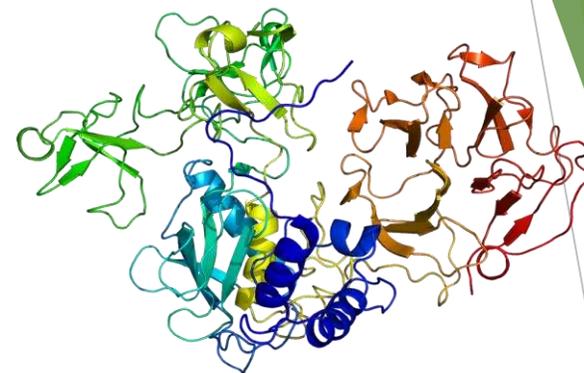
Установлено [1], что нарушения микробиома влагалища в виде вагинитов, бактериального вагиноза являются **одновременно и предпосылкой** ПТО, способствуя, в частности, травматизации влагалища в родах, **и его следствием...**

ПТО сопровождается повышением частоты дисбиоза влагалища в 1,7 раза по сравнению с пациентками без него, что объясняется отсутствием **сомкнутого состояния половой щели.**



Аспекты патогенеза

- ▶ В последние годы установлена существенная роль в ослаблении поддерживающих структур органов малого таза нарушенного соотношения коллагенов I и III типа в совокупности с повышенной экспрессией матричных металлопротеиназ ММР-1, ММР-2, ММР-3, ММР-9, оказывающих разрушительное действие на внеклеточный матрикс [1].

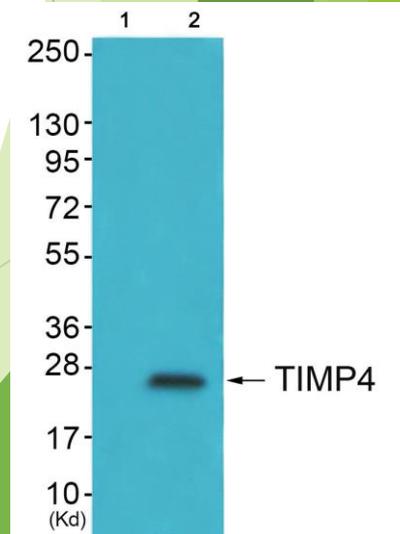
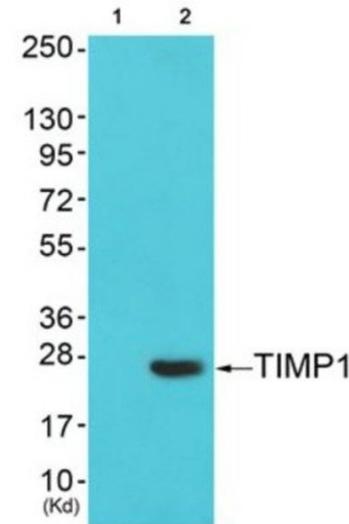
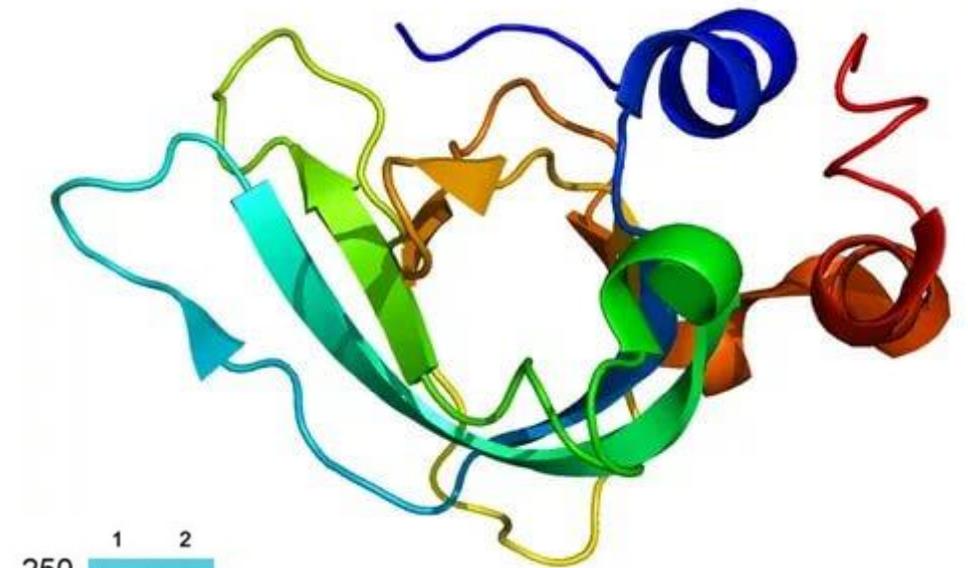


Аспекты патогенеза

- ▶ Выявлено [1, 2] снижение активности ингибиторов металлопротеиназ:
- ▶ TIMP-1
- ▶ TIMP-4
- ▶ PAI

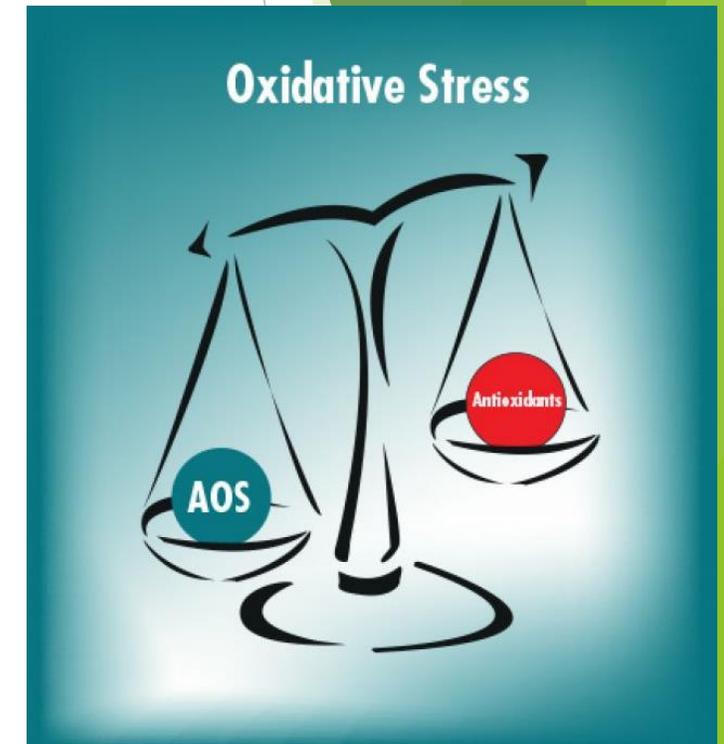
1. Vetuschi A., D'Alfonso A., Sferra R., Zanelli D., Pompili S., Patacchio- la F. et al. Changes in muscularis propria of anterior vaginal wall in women with pelvic organ prolapse. *Eur. J. Histochem.* 2016; 60(1): 2604.

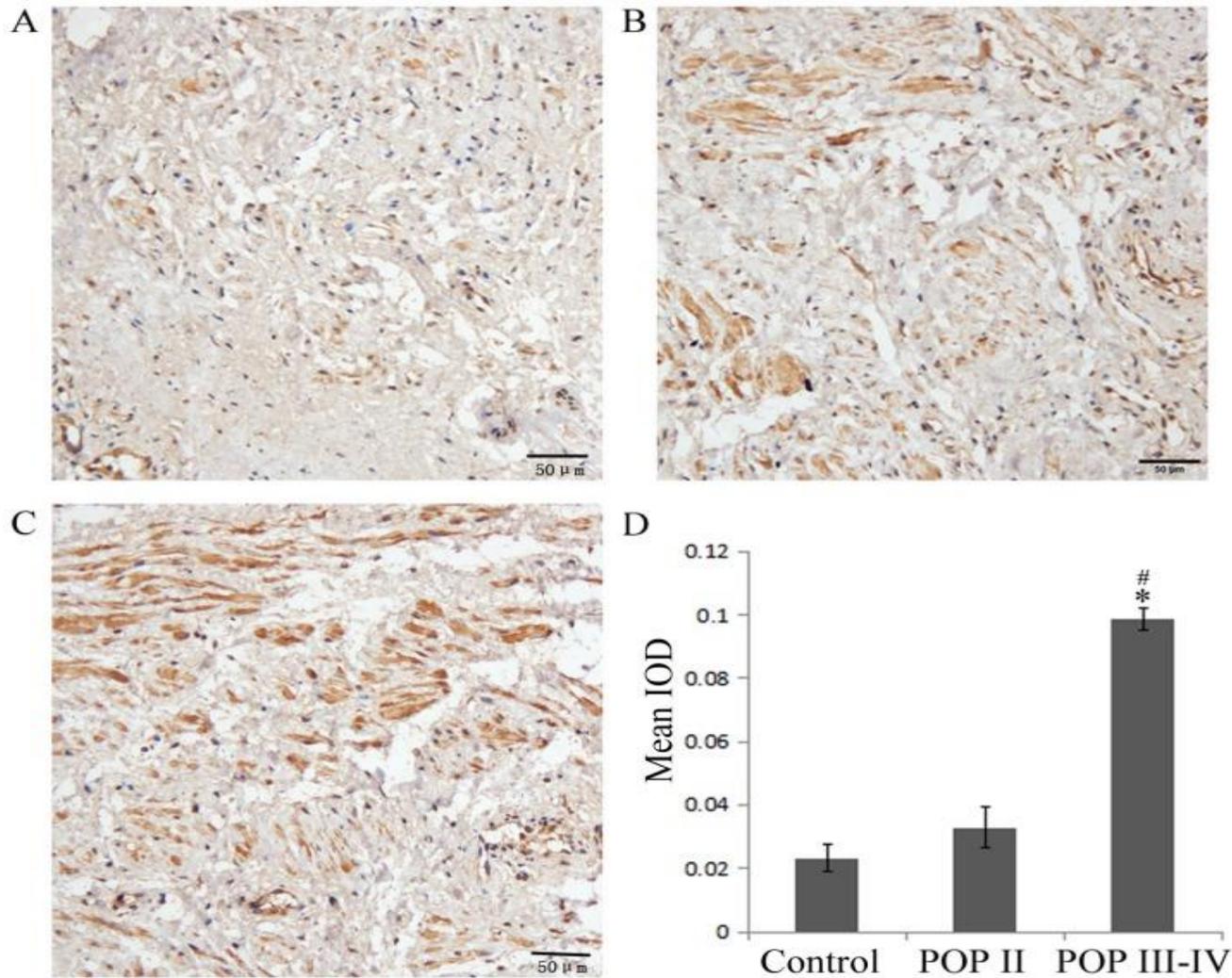
2. Wang X., Li Y., Chen J., Guo X., Guan H., Li C. Differential expression profiling of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in females with or without pelvic organ prolapse. *Mol. Med. Rep.* 2014; 10(4): 2004-8.



Окислительный стресс

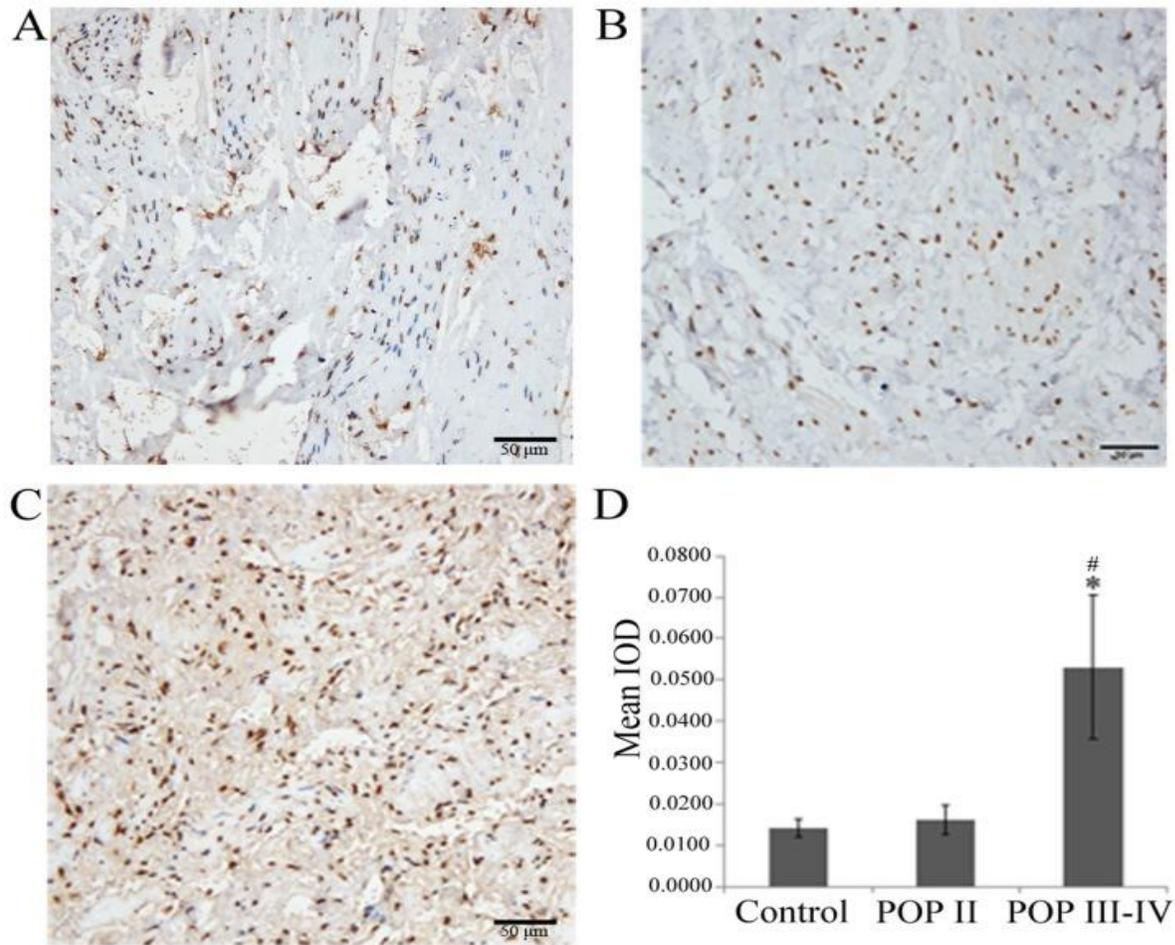
► В исследовании *E.J.Kim и соавт. [1]* при аутопсии у больных ПТО была выявлена **интенсификация перекисного окисления липидов в крестцово-маточных связках**, обусловленная, возможно, наличием точечных мутаций генов системы детоксикации. Это, по мнению авторов, оказывает влияние на митохондриальный апоптоз и, вызывая слабость поддерживающего аппарата гениталий, **служит фактором патогенеза пролапса**.





Immunohistochemistry analysis for 4-HNE

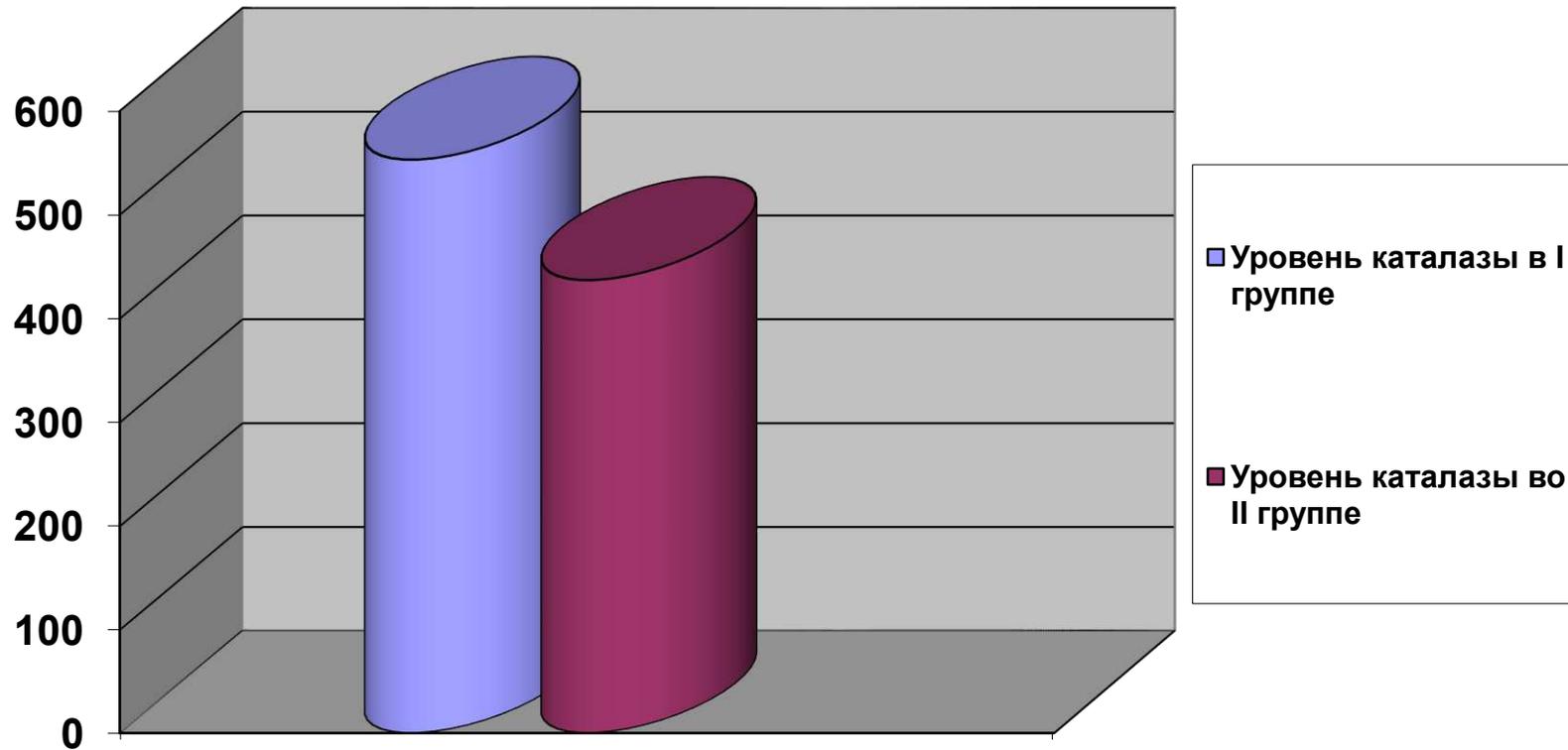
- ▶ Иммуногистохимический анализ экспрессии **4-гидроксиноненал** (4-HNE).
- ▶ (A) контрольная группа, (B) группа POP II, (C) Группа POP III-IV, (D) количественная оценка окрашивания в каждой группе.



Immunohistochemistry analysis for 8-OHdG

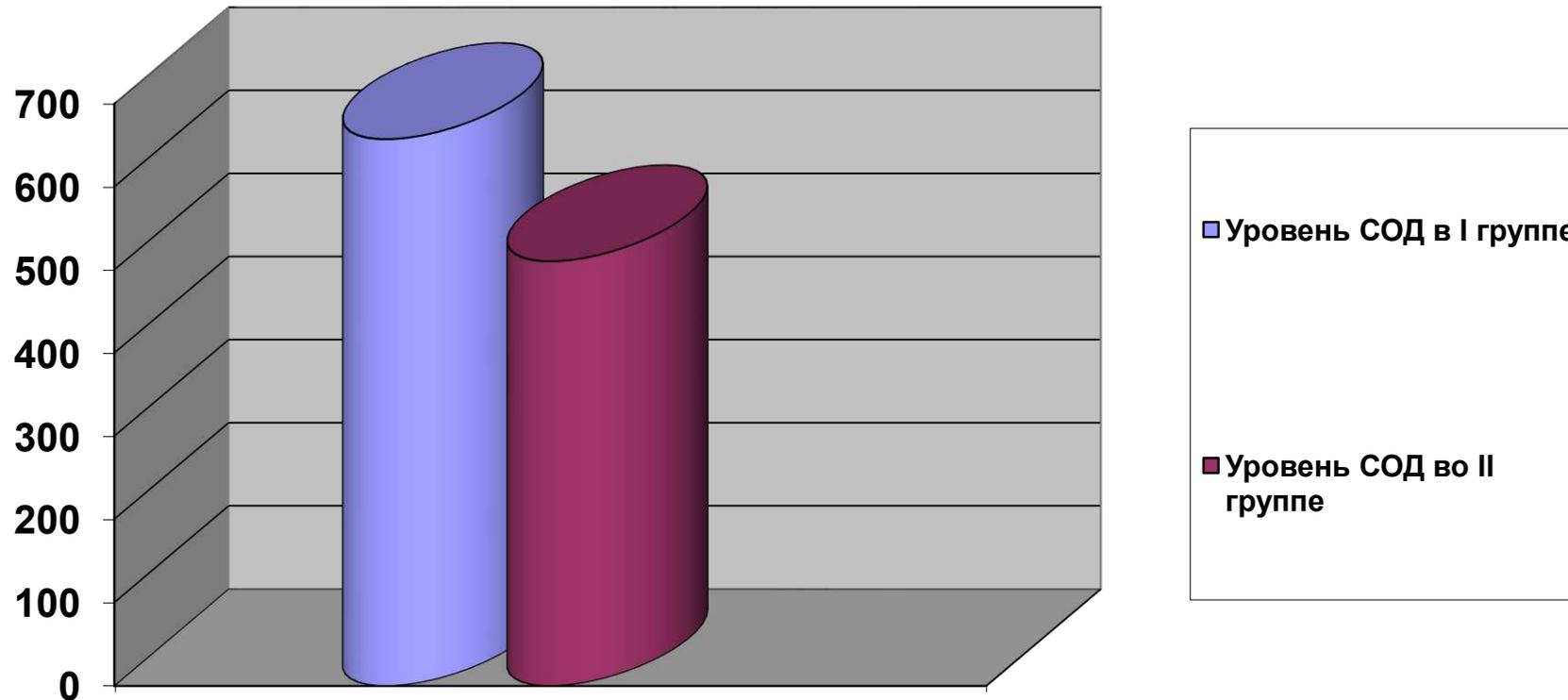
- ▶ Иммуногистохимический анализ экспрессии **8-гидроксидезоксигуанозин (8-OHdG)**.
- ▶ (A) Контрольная группа, (B) группа ПТО II, (C) группа ПТО III-IV, (D) количественное определение окрашивания в каждой группе.

Оксидативный стресс



Активность каталазы (Ед/г Нв в мин) у здоровых женщин (I группа) и пациенток с пролапсом тазовых органов начальных стадий (II группа)

Оксидативный стресс



Активность супероксиддисмутазаы (Ед/г Нв в мин) у здоровых женщин (I группа) и пациенток с пролапсом тазовых органов начальных стадий (II группа)

Гречканев Г.О., Котова Т.В., Валентинова Н.Н., Мотовилова Т.М., Клементе Апумайта Х.М., Никишов Н.Н., Гагаева Ю.А., Кеда А.К., Курмангулова И.М., Гулян Ж.И., Кокова Р.Р., Хасянов И.М. Роль усиления липопероксидации в патогенезе пролапса тазовых органов у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2020; 20(1):22-26.

Оксидативный стресс - МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

1. Оксидативный стресс приводит к нарушению энергообмена в клетке

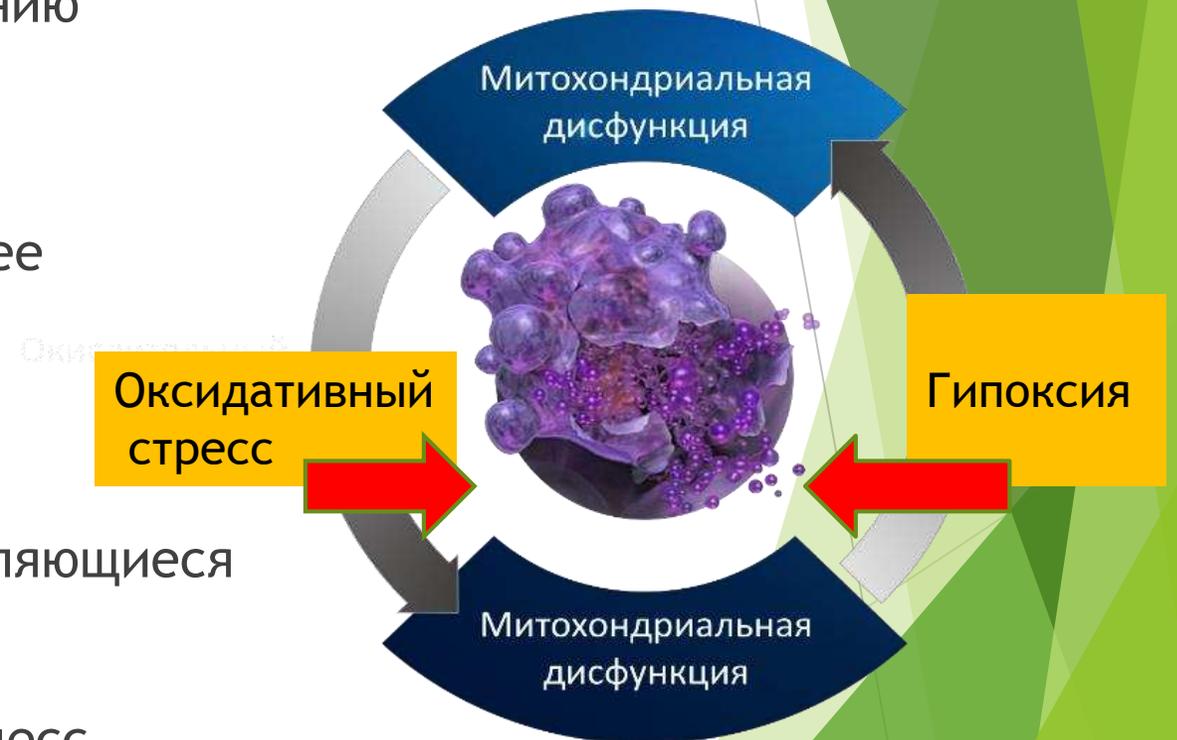
2. Формируется гипоксия

3. Неспецифическое воспаление в клетке и ее повреждение

4. Нагрузка митохондрии увеличивается

▶ В результате образуются субстраты, окисляющиеся в дыхательной цепи митохондрий

▶ Оксидативный стресс усугубляется и процесс замыкается в «порочный круг»



Возможности профилактики и лечения



Хирургия пролапса

- ▶ Наиболее очевидным на первый взгляд представляется хирургическое направление в коррекции ПТО и связанных с ним в основном урологических проблем.
- ▶ На сегодняшний день насчитывается несколько сотен операций, но список постоянно пополняется новыми модификациями.
- ▶ Однако множество предлагаемых технологий связано с неудовлетворенностью их результатами со стороны как пациенток, так и врачей [1,2].



1. Тотчиев Г.Ф., Токтар Л.Р., Муратчаева Д.М. и др. Комплаентность и ее значение в лечении пролапса тазовых органов // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2013; 5: 191-200.
2. Токтар Л.Р. Женская пролаптология: от патогенеза к эффективности, профилактики и лечения. Журнал для непрерывного образования врачей. - 2017. - С. 98-105.

Согласны ли Вы,
ЧТО.....

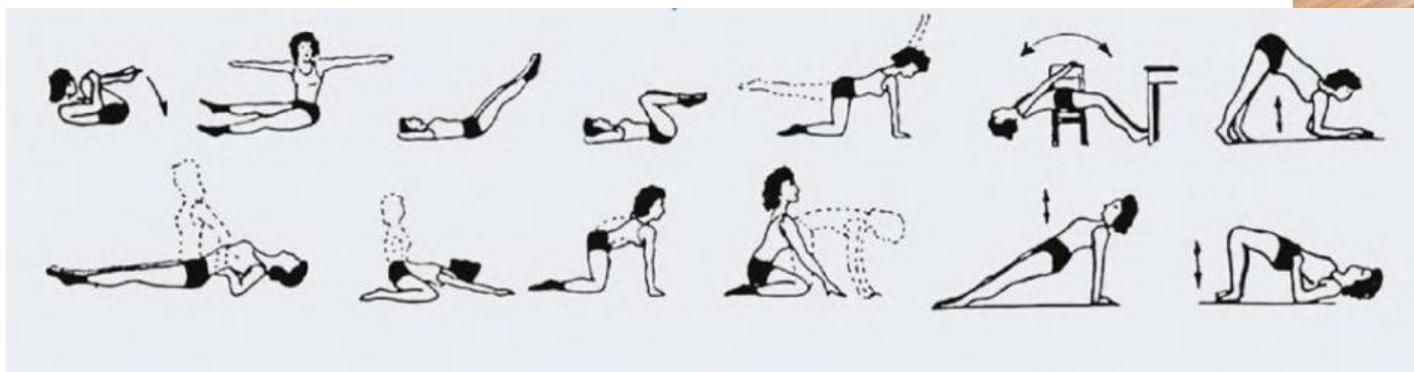
▶ «**ПТО не представляет риска** для жизни в отличие от хирургического вмешательства и сопутствующего этому анестезиологического пособия. **Значит**, если есть возможность избежать оперативного вмешательства и **снизить риски**, то **следует** их исключить и **прибегнуть к консервативным методам лечения или паллиативным методикам**» [1]



1. Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Достиева Ш.М., Геворгян Д.А., Лологаева М.С., Каримова Г.А. Пропалс тазовых органов - проблема, не имеющая идеального решения. Трудный пациент. 2019, №08-09. С.23-27.

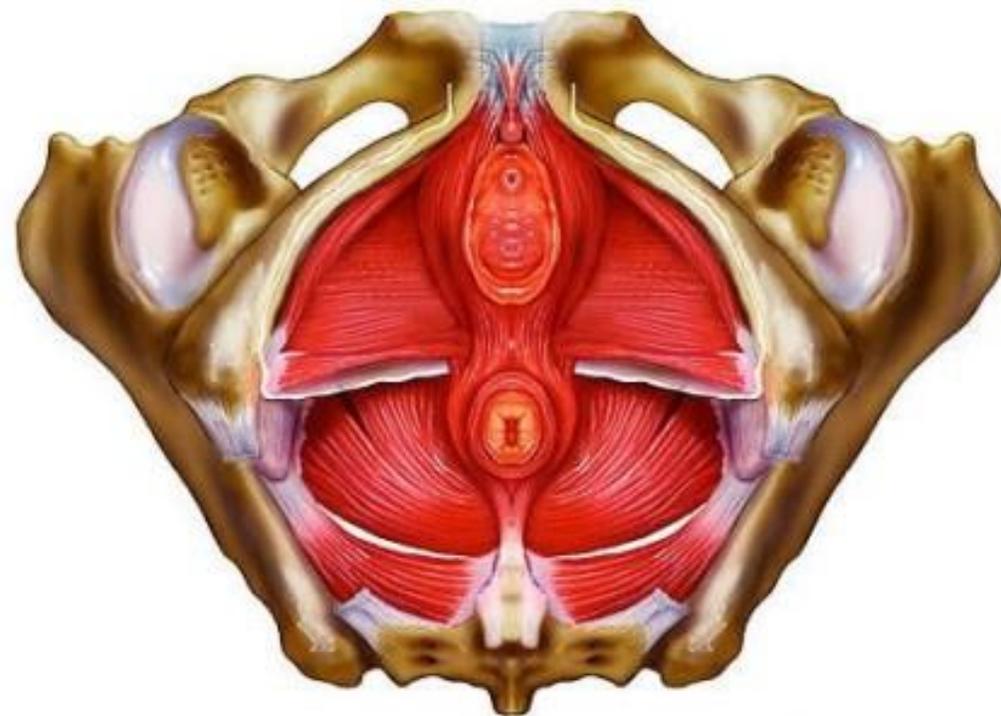
Тренировки мышц тазового дна

Тренировки мышц тазового дна (ТМТД) могут быть активными или пассивными. К активным методам тренировки относят выполнение упражнений по методу Кегеля с использованием вагинальных конусов и других вагинальных тренажеров, к пассивным - электростимуляцию мышц тазового дна.



Влагалищные конусы

- ▶ Смысл использования конусов состоит в статической тренировке мышц тазового дна.
- ▶ Конус, смазанный лубрикантом и введенный во влагалище, при стоянии и ходьбе создает ощущение «выпадения», заставляя мышцы тазового дна сокращаться. По мере выработки навыка удержания конуса с минимальным весом, его заменяют на более тяжелый.



Тренировки мышц тазового дна

- ▶ ТМТД эффективны у 17% пациенток [1]. При этом снижение выраженности симптомов со стороны мочевого пузыря и кишечника достигается у 40-60% пациенток, а отсутствие прогрессирования - более чем у 94%.
- ▶ Технологии, обеспечивающие обратную связь, способствуют лучшему эффекту и позволяют следить за динамикой результатов в процессе тренировок.



Урогинекологические pessaries

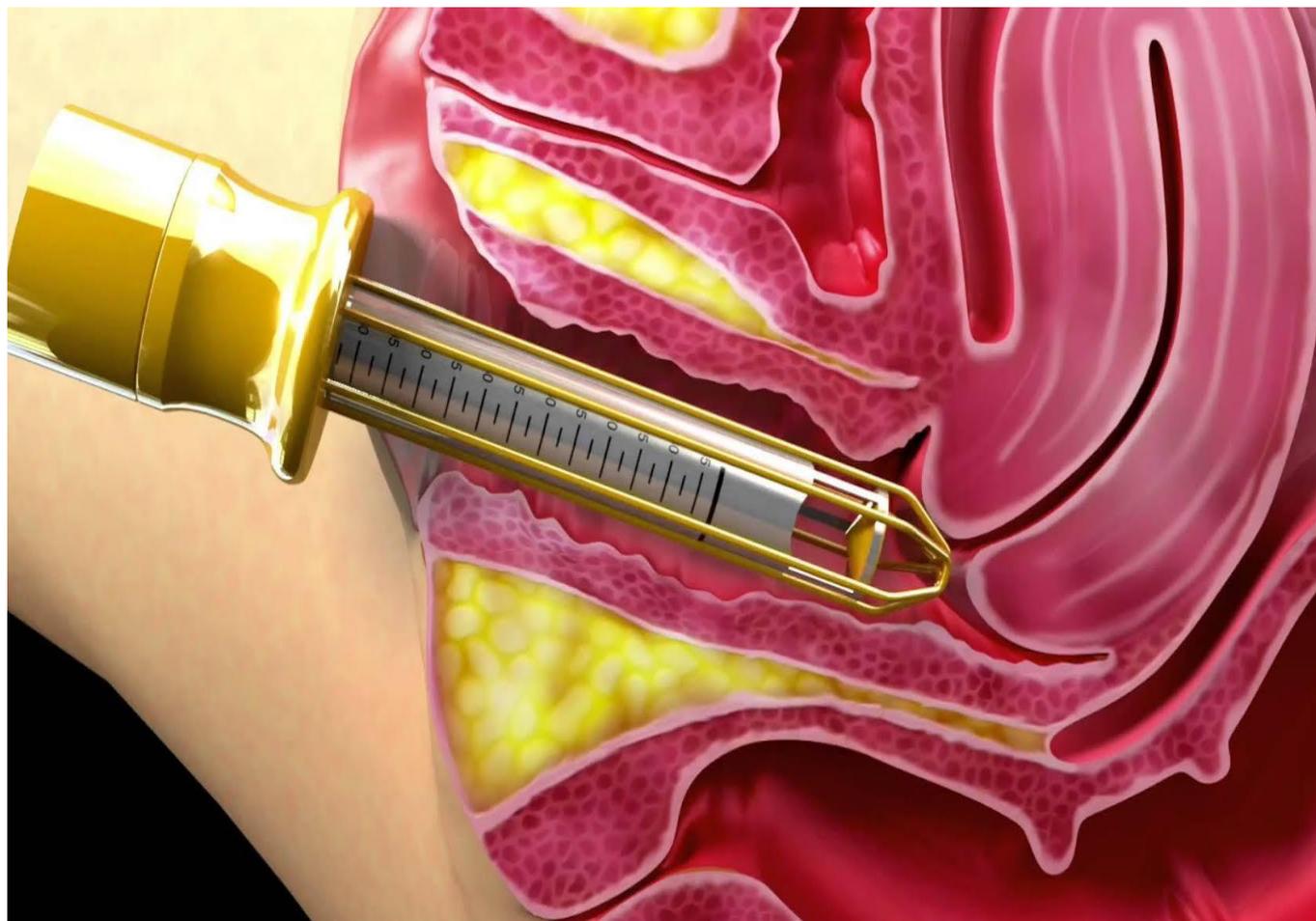
- ▶ Пессарии могут быть и самостоятельным методом паллиативного лечения ПТО или использоваться совместно с ТМТД [1].
- ▶ У пациенток с ранними стадиями ПТО используют чашечный, уретральный, чашечно-уретральный пессарий.
- ▶ В случае ПТО и недержания мочи эффективны пессарий в виде тонкого кольца и пессарий Ходжа. Пессарий с леватором - утолщением для исправления и фиксации уретры эффективен при сочетании цистоцеле и недержания мочи.
- ▶ При выраженном пролапсе, неполном и полном выпадении матки применяется кубический, тандемный, грибовидный или пессарий в виде толстого кольца [2].



1. Deng M., Ding J., Ai F., Zhu L. Successful use of the Gellhorn pessary as a second-line pessary in women with advanced pelvic organ prolapse. *Menopause*. 2017 Jun 19. doi: 10.1097/GME.0000000000000909.

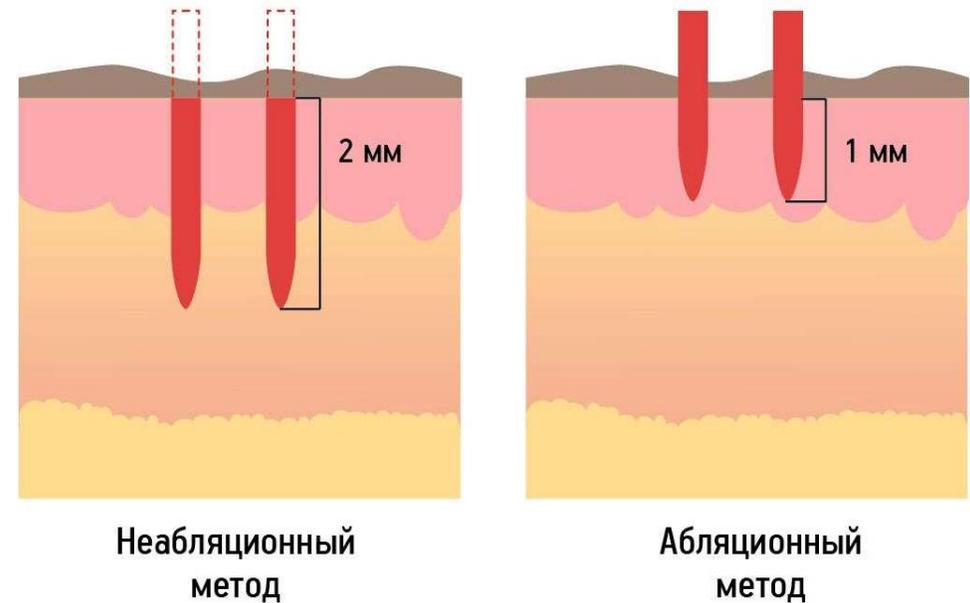
2. Горбунова и соавт. Урогинекологические пессарии: практические навыки для врачей. *Акушерство и гинекология*. 2017.12: 15-21

Лазерная терапия



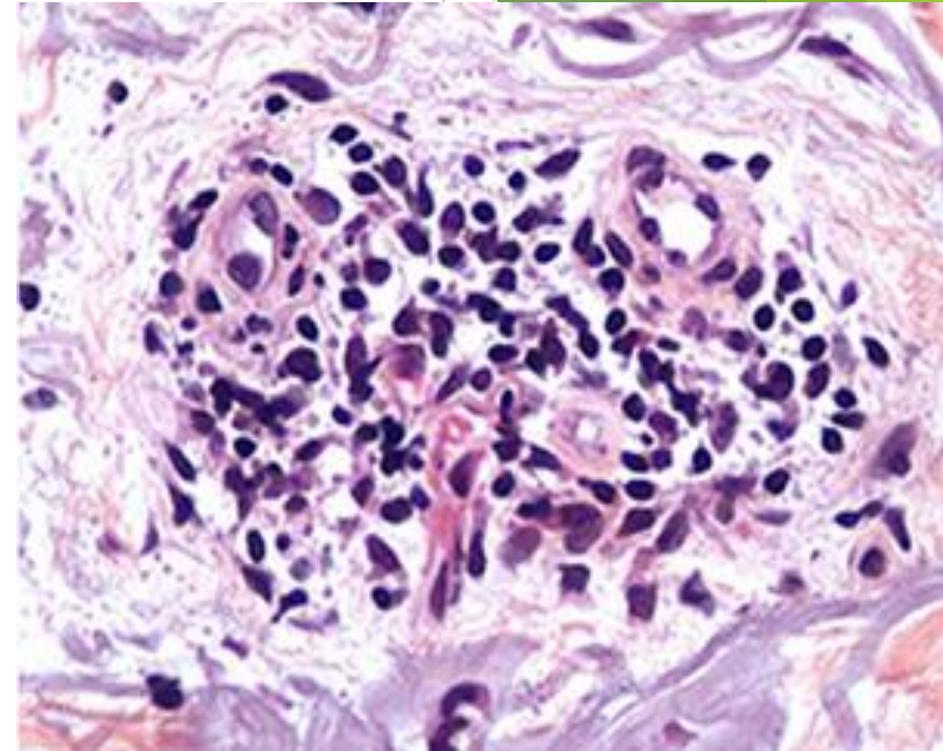
Эрбиевый лазер

- ▶ Длина волны 2940 нм, генерируемая ER:YAG-лазером, совпадает с главным пиком поглощения воды, которая является основным компонентом слизистой оболочки вульвы и влагалища. Абляционный порог для данной длины волны составляет 0,8 Дж/см²
- ▶ Процедуры обеспечивают **субабляционный эффект** взаимодействия лазерного луча и биологической ткани
- ▶ Результатом его взаимодействия с тканями является неглубокий прогрев до 60-62 °С.



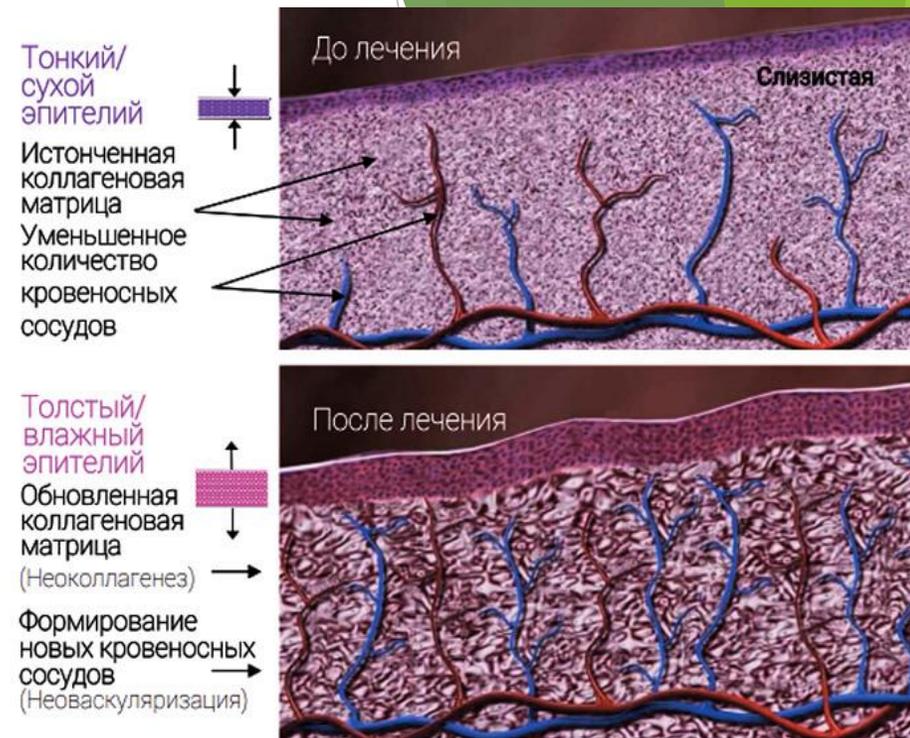
Эрбиевый лазер

- ▶ Было показано, что в результате лазерного воздействия укорачиваются межмолекулярные поперечные связи тройной спирали коллагена, что приводит к мгновенному сокращению волокон на 2/3 их длины по сравнению с состоянием до процедуры.
- ▶ Кроме этой моментальной реакции в тканях инициируется неоколлагеногенез, для реализации которого требуется 28 дней. В результате обработанная ткань обогащается новым молодым коллагеном, становится упругой и эластичной.



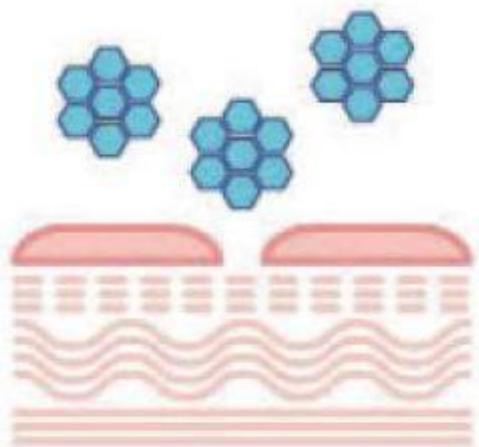
CO2-лазер

- ▶ CO2-лазер, вызывает контролируемое равномерное распределение участков повреждения слизистой в абляционно-коагуляционном режиме.
- ▶ Вызываемые им повреждения стимулируют экспрессию цитокинов, последовательная секреция которых приводит к ремоделированию и физиологическому восстановлению ткани
- ▶ Дополнительным позитивным эффектом CO2-лазера является улучшение микрофлоры влагалища у женщин в постменопаузе

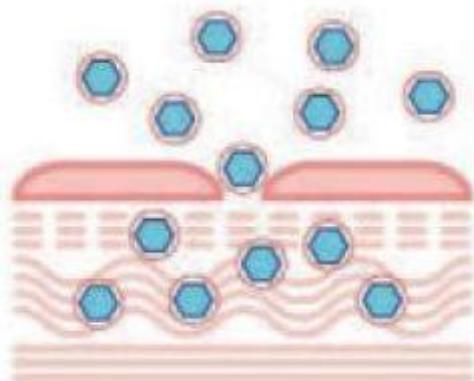


Gambacciani M., Placios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas*. 2017; 99: 10-15. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.01.012>;
Athanasίου S., Pitsouni E., Antonopoulou S., Zacharakis D., Salvatore S., Falagas M., Grigoriadis T. The effect of microablative fractional CO2 laser on vaginal flora of postmenopausal women. *Climacteric*. 2016; 19: 512-518.

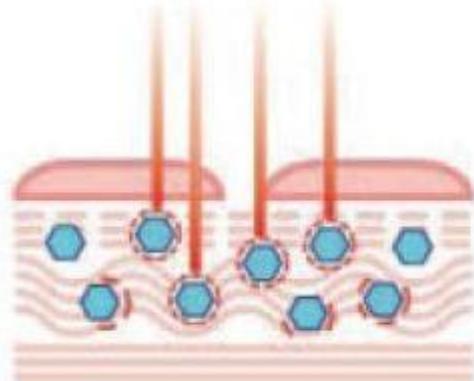
Комбинированная терапия гиалуроновой кислотой и лазером



Молекула гиалуроновой кислоты слишком велика, чтобы проникнуть в кожу



Благодаря использованию нанотехнологий молекулы гиалуроновой кислоты, разделенные на меньшие по размеру молекулы, проникает в кожу в специальных нанокapsулах



Лазерный луч высвобождает гиалуроновую кислоту из нанокapsул. Небольшие фракции гиалуроновой кислоты соединяются с остальными, образуя оригинальную структуру

Метод контактной диатермии

- ▶ Процедуры контактной диатермии (воздействие глубиной 2,0-3,5 см) на зону промежности в проекции *Musculus levator ani*, на область интроитуса и слизистую влагалища способствовало увеличению количества эластических волокон и тонковолокнистых структур. Компьютерная морфометрия выявила увеличение площади активного свечения коллагена I типа, в 2,4 раза. Коллаген III типа, напротив сократился в 1,8 раза.
- ▶ Данную позитивную динамику авторы связывают со значительным, в 1,5-1,6 раза, снижением экспрессии разрушительно действующих на коллаген ММП под влиянием возросшего в 1,8 раза уровня ингибитора пептидаз TIMP-1



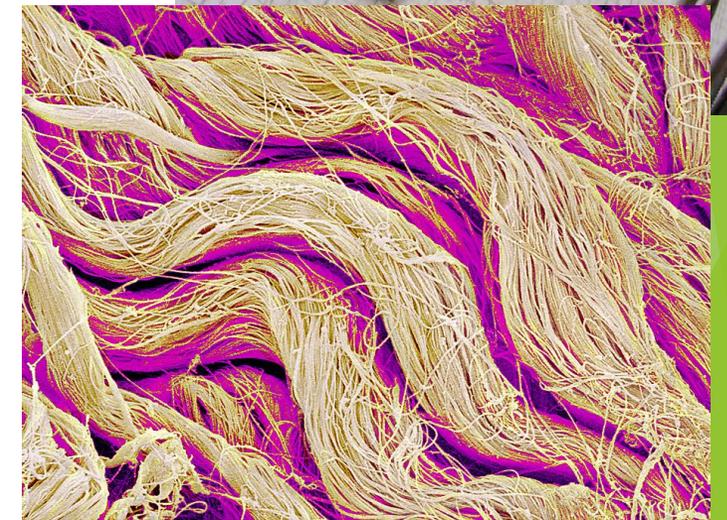
Восполнение уровня половых
гормонов в тканях...

Как ??????

Когда??????

Локальная терапия эстрогенами

- ▶ Как было показано в экспериментах [1, 2], эстрогены обеспечивают успешную сборку коллагеновых волокон в стенке влагалища у лабораторных овариэктомированных животных, способствуя нарастанию толщины как эпителия, так и мышечного слоя.



1. Montoya T.I., Maldonado P.A., Acevedo J.F., Word R.A. [Effect of vaginal or systemic estrogen on dynamics of collagen assembly in the rat vaginal wall](#). Biol Reprod. 2015 Feb; 92(2):43. doi: 10.1095/biolreprod.114.118638.
2. Balgobin S, Montoya TI, Shi H, et al. Estrogen alters remodeling of the vaginal wall after surgical injury in guinea pigs. Biol Reprod. 2013;89:138

Локальная терапия эстрогенами

- ▶ **Терапия вагинальной формой эстрогена** в течение 6 недель до операции достоверно **увеличивала**
 - ▶ **синтез зрелого коллагена** - мРНК коллагена типа 1 α 1 и 1 α 2 увеличилась в 6,0 и 1,8 раза ($p < 0,05$), белок коллагена Ia типа в мышечной ткани увеличился в 9 раз
 - ▶ **толщину эпителия и мышц** в 1,8 и 2,7 раза
- достоверно **снижала**
- ▶ **активность матриксной металлопротеазы-9** в 6 раз в слизистой оболочке и в 4 раза в мышечной ткани
 - ▶ В результате улучшение трофики эстрогензависимых тканей закономерно способствовало лучшему течению послеоперационного периода и снижало количество рецидивов.

Локальная терапия эстрогенами

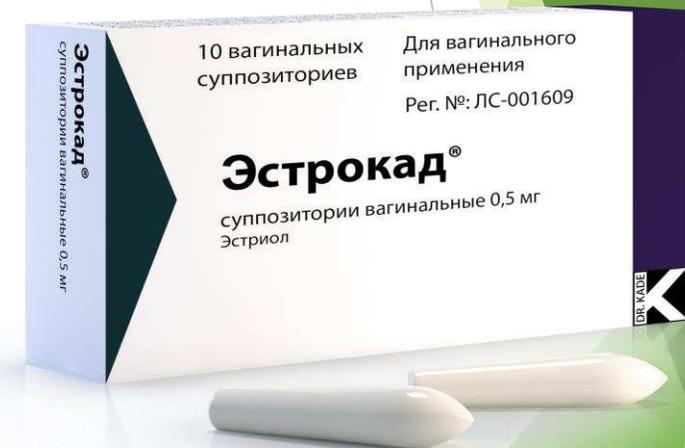
- ▶ Препарат местной заместительной гормональной терапии для лечения атрофии слизистой влагалища, связанной с дефицитом эстрогенов; ¹
- ▶ Оказывает «двойное» действие благодаря своему составу:

ЭСТРИОЛ 0,5 мг

Способствует
восстановлению
эпителия влагалища¹

ВИТЕПСОЛ S51

Специальная суппозиторная
основа обеспечивает
дополнительное увлажнение
слизистой оболочки влагалища²

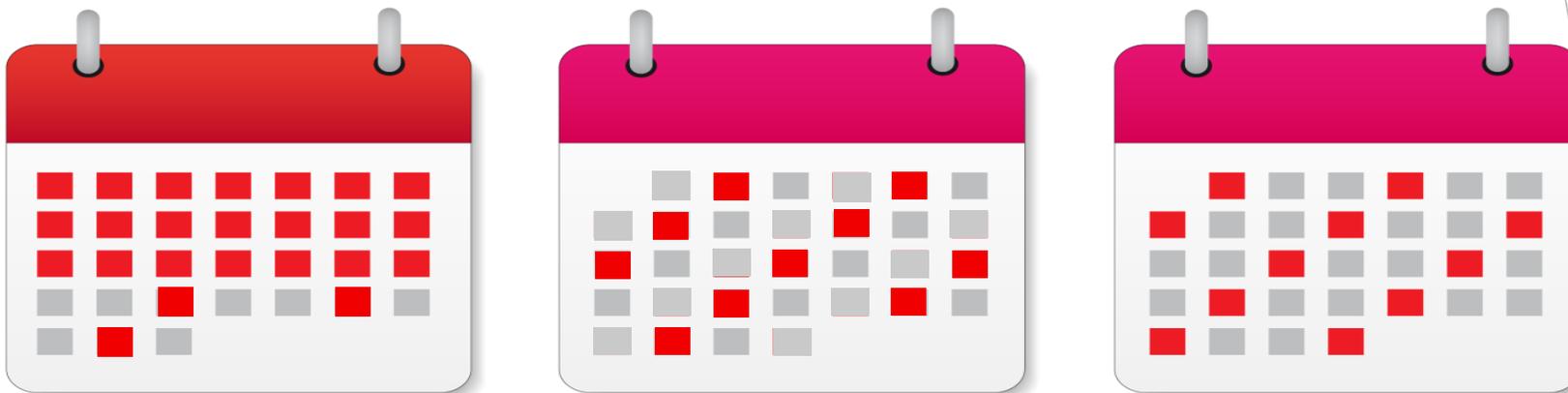


1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эстрокад® №ЛС-001609;

2. Каталог компании Химмед «Суппозиторные основы WITEPSOL® для фармацевтики» (Oleochemicals)

Локальная терапия эстрогенами

Схема приема препарата Эстрокад®:



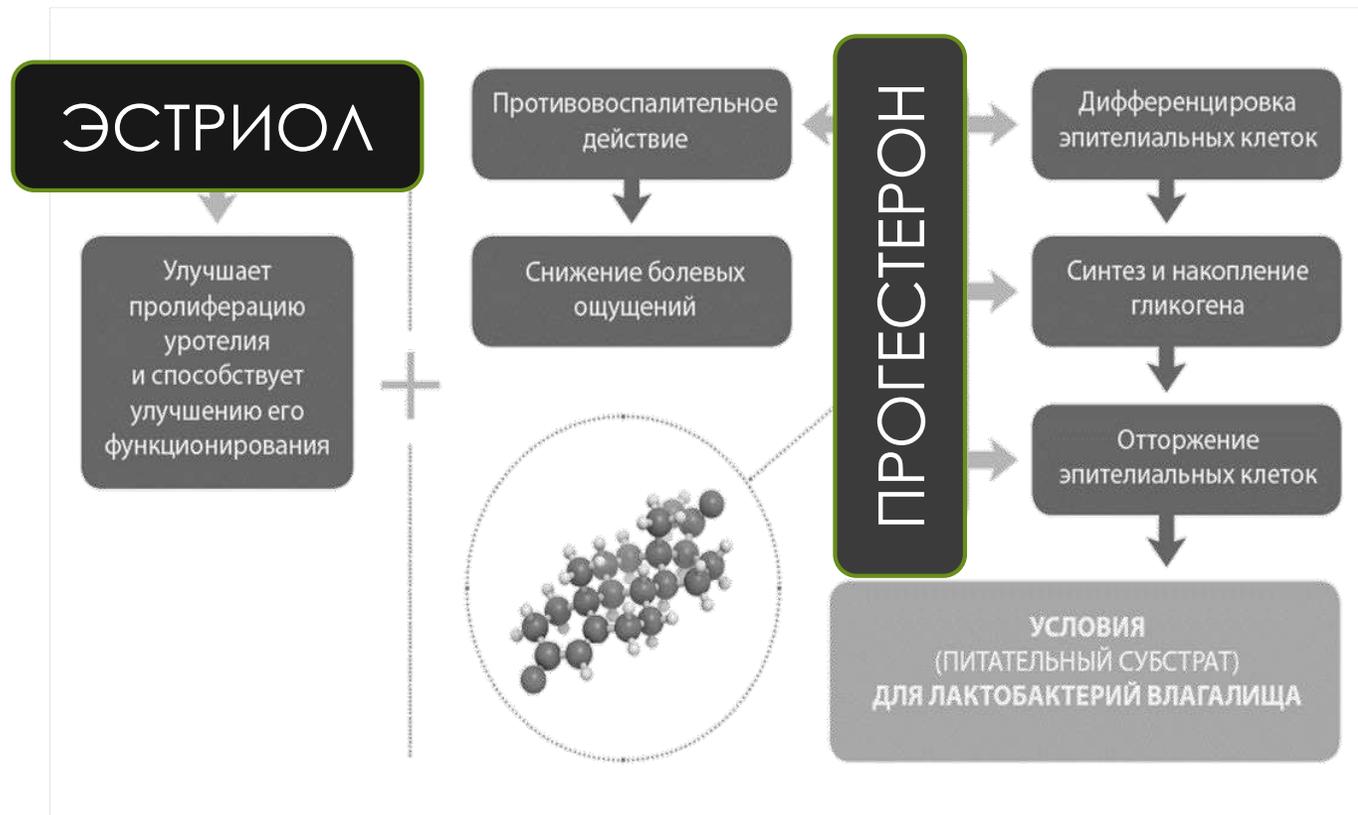
► «Нагрузочная доза»:

1 суппозиторий в день, в первые 2-3 недели приема¹

► «Поддерживающая доза»:

постепенно снижают дозу до 1 суппозитория 2 раза в неделю¹

Комбинированная эстроген-гестагенная терапия с пробиотиком



Lactobacillus
(норма 10^7-10^9 КОЭ/мл)

Поддержание нормальной pH влагалища (pH 3,8-4,)

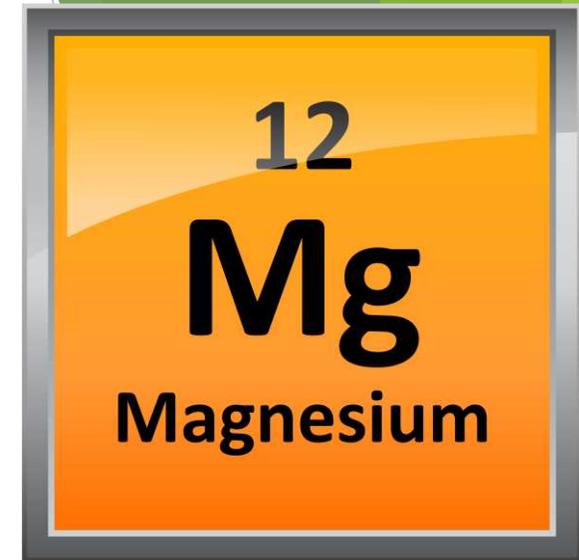
Подавление условно-патогенной флоры

Предотвращение колонизации условно-патогенными бактериями (*E.coli*)
Профилактика вагинита и вагиноза

Существует ли возможность
ликвидировать
оксидативный стресс и
митохондриальную
дисфункцию???

Нутриентная терапия

- ▶ Согласно данным И.Ю.Ильиной и соавт. [1], 3-4 раза в год курсами по 2 месяца пациентки получали магниевую соль оротовой кислоты (Магнерот) по 1 таблетке 3 раза в день; аскорбиновую кислоту по 1 таблетке 3 раза в день; рибоксин по 1 таблетке 3 раза в день; комплексный препарат, в состав которого входит селен, цинк, витамины А, Е, С (Селцинк Плюс) по 1 таблетке в день.
- ▶ частота встречаемости рецидива пролапса гениталий у лиц с дисплазией соединительной ткани уменьшилась в 2,3 раза,



Природные хроноблокаторы

Фамвитель - больше, чем витамины красоты!

Нутрицевитический квартет против «порочного» квартета

- ▶ 1. Фитокомпоненты
- ▶ 2. Макро- и микроэлементы
- ▶ 3. Витамины
- ▶ 4. Микронутриенты



Природный хроноблокатор - Фамвیتالъ

- В его составе тщательно отобранные компоненты, которые способствуют защите клеток от окислительного стресса.

Состав компонентов Фамвیتالъ разделен на 2 вида капсул - «утро» / «вечер» с учетом:

- Синергии компонентов
- Отсутствия нежелательных взаимодействий
- Хронобиологических ритмов женского организма



Природные хроноблокаторы

► Состав утренних, «рубиновых» капсул

Активные вещества	Антиоксидантный и регуляция функции митохондрий	Улучшение микроциркуляции и оксигенации	Противовоспалительный	Усиление термогенеза	Регенераторный
Экстракт зеленого чая источник полифенолов, катехинов и кофеина	●	●	●	●	●
Витамин С	●	●	●	●	●
Экстракт водоросли <i>Dunaliella salina</i> источник бета-каротина	●		●		●
Цинк	●		●	●	●
Селен	●	●	●		●
Хром	●			●	●
Масло Borágo источник гамма-линоленовой кислоты («хорошая» Омега-6)	●	●	●		●

Природные хроноблокаторы

► Состав вечерних, «платиновых» капсул

Активные вещества	Антиоксидантный и регуляция функции митохондрий	Улучшение микроциркуляции и оксигенации	Противовоспалительный	Усиление термогенеза	Регенераторный
Экстракт виноградных косточек источник антоцианинов и других антиоксидантов	●	●	●		
Рыбий хрящ источник гликозамингликанов	●		●		●
Медь	●	●	●		●
Железо	●	●	●		●
Витамин В2	●		●		
Витамин В5	●			●	●
Витамин В6	●	●	●		●
Биотин			●	●	●
Рыбий жир источник Омега-3 ПНЖК	●	●	●	●	●

Когда и кому???

- Женщинам, которые уже принимают или хотят принимать витаминно-минеральные комплексы для поддержания здоровья и красоты нужно предложить уникальный по своему составу и качеству комплекс.
- Наличие любых инволютивных признаков, в т.ч. **начальные проявления ПТО**, при отсутствии показаний к назначению МГТ (по критериям STRAW+10) или при противопоказаниях к МГТ
- **В сочетании с системной и локальной МГТ** (для повышения чувствительности рецепторов к воздействию стероидных гормонов)
- **Оптимальный курс приема 3 месяца. Для поддержания эффекта курсы можно повторять.**

Благодарю
за
ВНИМАНИЕ

