

# **Роль втч-тестирования и противовирусного лечения в клинических рекомендациях «цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки»**



**ПРИВОЛЖСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**  
**Качалина О.В., д.м.н., проф. каф. акушерства и гинекологии ФДПО**  
**Нижний Новгород 2020**

По результатам крупного глобального исследования было установлено, что **среди здоровых женщин вирус папилломы человека обнаруживается в 11,7% случаев** (Bruni L., Diaz M. et al., 2010)

**у мужчин данный показатель**

**может достигать 93%** (Smith J.S., Gilbert P.A. et al., 2011)

по данным **российской статистики** на долю ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований (ЗНО) приходится **5%** в структуре общей онкологической заболеваемости, причем **25%** из них локализованы вне половой сферы

Структура данных заболеваний в России представлена:

**раком шейки матки — 69,1%**

**раком рта, глотки и гортани — 22,2%**

**раком вульвы и влагалища — 4,4%**

**раком анального канала — 3,4%**

**раком полового члена — 1%** (Костин А.А., Старинский В.В. и др., 2016)

# **Основной патологией шейки матки, опасной для жизни женщины, является рак шейки матки**

**Все диагностические методы и методики обследования шейки матки разрабатывались для ранней и дифференциальной диагностики именно этого заболевания и его облигатного предрака**

**РШМ** – частое злокачественное новообразование из эпителия шейки матки, идеально соответствующее требованиям к заболеваниям, подлежащим высокоэффективному и экономически целесообразному скринингу, определяется большой распространенностью и социальной значимостью, визуальностью формы, длительным периодом предрака с возможностью ранней диагностики при использовании достаточно чувствительных и специфичных тестов и высокоэффективным лечением с сохранением фертильности

# Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Главным этиологическим фактором развития рака шейки матки является **вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) - 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 типы**

**Длительная персистенция ВПЧ (более 2-х лет) является основным фактором прогрессирования неоплазий**

**Согласно клинико-морфологической концепции развития цервикальных неоплазий, ВПЧ ВКР поражает полипотентные стволовые и амплифицирующиеся клетки под цилиндрическим эпителием эктопии, в формирующейся зоне трансформации с ее верхней границей – переходной зоной, а также в расположенном выше канале и эндоцервикальных криптах**

**Под влиянием ранних генов вируса физиологический процесс метаплазии приобретает аномальный характер за счет чрезмерной пролиферации незрелых клеток и формирования неоваскулярной сети для трофического обеспечения растущей массы неопластических клеток**

**Аномальные клетки, соответственно тяжести их генетических повреждений и степени неоплазии, занимают от трети до всей толщины эпителиального пласта, кучно расположены в межкантотических пространствах, окруженных сосудистой сетью**

**Возможно сосуществование разных степеней CIN у одной пациентки**

- В 2012 году консенсусом Коллегии американских патологов и американского общества кольпоскопии и цервикальной патологии рекомендована **унифицированная гистопатологическая номенклатура с единым набором диагностических терминов** для всех ВПЧ-ассоциированных преинвазивных поражений нижнего отдела генитального тракта
- Эта номенклатура отражает современные знания о роли ВПЧ в этиопатогенезе предрака и РШМ, влагалища и вульвы, базируется на различиях в тактике ведения больных и содействует **взаимопониманию различных медицинских специалистов - цитологов, гистологов, акушеров-гинекологов, онкологов**
- В настоящее время для постановки цитологического диагноза чаще всего используют классификацию Bethesda с дополнением 2015 г.

Эти определения используются в качестве цитологических заключений Терминологической системы Бетесда (Terminology Bethesda System, TBS), **предполагающих наиболее вероятные гистологические соответствия**

**Гистологически к легким интраэпителиальным повреждениям - LSIL (Lowgrade Squamous Intraepithelial Lesions) - отнесены дисплазия лёгкой степени, соответствующая CIN I, а также признаки ВПЧ, койлоцитоз и вирусные кондиломы шейки матки [1]**

При LSIL, имеющих высокую (до 90%) вероятность спонтанной регрессии, тактика более щадящая, чаще консервативная, так как CIN I чаще всего не является предраком [2]

**Гистологически к тяжелым повреждениям — HSIL (Highgrade Squamous Intraepithelial Lesions) отнесены CIN II, соответствующая умеренной дисплазии, и CIN III, включающая тяжелую дисплазию и преинвазивный рак CIS (Carcinoma in situ)**

1. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology / Nayar R, Wilbur D (Ed). N. Y.: Springer, 2015. 313 p.

2. Tranbaloc P. Natural history of precursor lesions of cervical cancer. Gynecol. Obstet. Fertil. 2008. Vol. 36 (6). P. 650-5.

## Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

У подавляющего большинства пациенток с CIN I-III **отсутствуют клинические проявления** (бессимптомное течение)

Крайне редко встречаются «контактные» кровянистые выделения из половых путей

При **истинной эрозии шейки матки** могут наблюдаться кровянистые выделения из травмированных сосудов и бели разных характеристик, как симптомы воспаления шейки матки

Как при **эктропионе и эктопии**, которые являются вариантами нормального строения шейки матки, так и при **лейкоплакии и кондиломах**, клинические симптомы чаще всего отсутствуют или сопряжены с **сопутствующим хроническим цервицитом** и не являются патогномоничными

# Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

- Методами диагностики заболеваний шейки матки являются: осмотр шейки матки в зеркалах, визуальная оценка шейки матки после обработки уксусной кислотой (VIA), цитологическое исследование, **ВПЧ-тестирование**, кольпоскопия, биопсия шейки матки
- Рекомендуется для установления окончательного диагноза использовать морфологическое исследование биопсийного материала

## Виды ВПЧ - тестов

- 1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — многократное копирование определенного участка вирусной ДНК типоспецифическими и видоспецифическими праймерами — качественное определение ВПЧ ВКР с типированием вируса. Рекомендуется исследование 10-14 типов ВПЧ ВКР
- 2. RT (real-time) РСК ГИДР в реальном времени оценивается вирусная нагрузка в логарифмах, дифференцируются клинически значимые количества ВПЧ с рисками присутствия неоплазии от малозначимых, соответствующих транзитной и разрешившейся ВПЧ-инфекции
- 3. Качественные ДНК ПЦР-тесты на 14 типов ВПЧ ВКР с частичным генотипированием особо «опасных» типов ВПЧ (16 и 18 типов и остальных)
- 4. Тест двойного гибридного захвата (Hybrid Capture П — НС2)=ВПЧ Г) фепе-тест. Тест основан на гибридизации участков ДНК ВПЧ ВКР с РНКзондами, улавливаемых антителами с флуоресцентной меткой. При позитивном результате указывается клинически значимая концентрация 13 типов ВПЧ ВКР, в копиях ДНК ВПЧ на 1 мл образца. Отрицательный результат теста практически исключает присутствие CIN 2-3
- 5. Тесты на основе обнаружения РНК ВПЧ: PreTect HPV-Proofer (амплификация мРНК Е6/Е7 пяти типов ВПЧ высокого риска (16, 18, 31, 33 и 45)) и Aptima (Gen-Probe) основан на целевом захвате и гибридизации мРНК Е7 для выявления экспрессии мРНК 14 типов ВПЧ ВКР с частичным генотипированием

**В Российской Федерации обследование на ВПЧ (контроль ПЦР отделяемого из цервикального канала на вирус папилломы человека) предусмотрено приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования ВРТ)» для женщин с выявленными доброкачественными заболеваниями шейки матки**

**Показания к применению ВПЧ-теста:**

**цервикальный скрининг- у женщин старше 30 лет**

**диагностика CIN**

**оценка эффективности лечения и мониторинга больных после лечения**

**разделение (сортировка) женщин с аномальными результатами мазков от ASCUS и более в возрасте от 25 до 65 лет**

**оценка эффективности эксцизионного лечения HSIL, CIN 2-3/CIS и микроинвазивного рака в случае органосохраняющих операций**

# Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется выполнить молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на **вирус папилломы человека (Papilloma virus) на всю группу ВПЧ ВКР (не менее 12 типов)** всем женщинам в возрасте от 30 до 65 лет с целью выявления группы риска предрака и РШМ

Рекомендуется выполнить молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на **вирус папилломы человека (Papilloma virus)** с целью выявления риска РШМ в качестве скринингового метода у всех женщин старше 30 лет **каждые 5 лет (у ВПЧ негативных женщин) и ежегодно у ВПЧ позитивных женщин**

ВПЧ-тестирование целесообразно проводить всем женщинам в качестве скринингового метода с 30 лет в сочетании с цитологическим исследованием цервикального образца (co-test)

# Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется выполнить молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на вирус папилломы человека (Papilloma virus) пациенткам с цитологическим заключением ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL

**вне зависимости от возраста**

Целесообразно проведение **генотипирования (частичного или полного)** и **определение вирусной нагрузки** для оценки риска прогрессирования CIN до инвазии, а также для выбора тактики ведения и контроля эффективности лечения

Аномальные результаты цитологии –ASCUS **на фоне ВПЧ ВКР**, ASC-H, LSIL являются показанием для проведения кольпоскопии, по результатам которой определяется необходимость биопсии шейки матки

Кольпоскопия также показана всем **инфицированным ВПЧ 16и\или 18 типов**, независимо от результатов цитологии

## **Инструментальные диагностические исследования**

Рекомендуется выполнить расширенную кольпоскопию для выявления измененных участков шейки матки (при визуальных изменениях шейки матки, при аномалиях в мазках от ASCUS и более, **при положительном тесте на ВПЧ ВКР**), а также с целью выбора места и метода биопсии шейки матки

При отсутствии возможности проведения расширенной кольпоскопии возможно использование визуального метода VIA (осмотр после обработки 3% раствором уксусной кислоты)

Рекомендуется выполнить прицельную (при необходимости мультифокальную) кольпоскопически направленную биопсию шейки матки (punch-биопсия) с последующим патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала шейки матки пациенткам с цитологическим заключением ASCUS, ASC-H, **LSIL при наличии ВПЧ ВКР** и аномальной кольпоскопической картине для подтверждения диагноза

Поскольку у одной пациентки **возможно наличие CIN**  
**разной степени тяжести**, постановка диагноза на  
основании ограниченных биоптатов может быть  
затруднена

Проведение мультифокальной точечной биопсии шейки  
матки (punch-биопсия) возможно под  
кольпоскопическим контролем у молодых женщин

Рекомендуется при результатах цитологии HSIL  
выполнить прицельную биопсию или эксцизию зоны  
трансформации (ЗТ) шейки матки (в зависимости от  
результатов кольпоскопии) с последующим  
выскабливанием цервикального канала и  
патологоанатомическим исследованием материала для  
подтверждения диагноза

**У женщин с HSIL старше 50 лет и/или с зоной трансформации III типа целесообразно проведение конизации шейки матки**

**Рекомендуется для дифференциальной диагностики степени тяжести поражения шейки матки выполнить определение индекса пролиферативной активности экспрессии p16/Ki67 в ходе иммуноцитохимического (ИЦХ) или p16 в ходе иммуногистохимического (ИГХ) исследований (при наличии возможности)**

**Иммуноцитохимическое исследование является дополнительным морфологическим методом**

**Положительная экспрессия p16 и Ki67 при ASCUS, ASC-H и LSIL предполагает большую вероятность наличия HSIL**

**Ранее только после получения отличных от нормы результатов цитологического, кольпоскопического и гистологического исследований, специалисты приступали к выявлению этиологического агента рака шейки матки – ВПЧ**

**В опубликованных за последние годы исследованиях продемонстрировано, что определение ВПЧ методом ПЦР обладает большей чувствительностью по сравнению с цитологическим исследованием при прогнозе онкологической патологии шейки матки**

(WrightTCJr, CoxJ.T. et al., 2003; WrightTCJr, SchiffmanM., 2004; CuzickJ. et al., 2006; 2008; DillnerJ. et al., 2008; KitchenerH.C. et al., 2009; RoncoG. et al., 2012; 2013; PileggiC. et al., 2013)

**Чувствительность скрининга на ВПЧ составляет около 97%, в то время как чувствительность цитологического скрининга – 34-80% случаев**

(WrightT.C.Jr, SchiffmanM., SolomonD., 2004; AllianceforCervicalCancerPrevention/ PreventingCervicalCancerWorldwide 2008; Костючек И.Н., Воробьев С.Л., 2012)

**Причины более высокой чувствительности теста на ВПЧ как первичного метода скрининга онкопатологии понятны:**

**Развитие CIN шейки матки связано с наличием ВПЧ онкогенных типов, выявление которых не зависит от результатов**

**кольпоскопии, цитологического и гистологического исследования**

**Лица с положительным результатом тестирования**

**рассматриваются, как имеющие потенциальный риск развития патологии шейки матки**

**Хронический воспалительный процесс, вызванный микробными ассоциациями**

- нарушает работу иммунной системы**
- снижает уровень интерферонов**
- снижает функциональную активность нейтрофилов**
- угнетает функции естественных киллеров**

**Воспаление - один из пусковых механизмов в развитии**

**неопластических эпителиальных процессов гениталий, так как любая длительно существующая инфекция нарушает процессы пролиферации и апоптоза в тканях**

**ИППП могут являться иницирующими кофакторами, имеющими значение в патогенезе онкопатологии, так как не все случаи инфицирования ВПЧ онкогенных типов заканчиваются их развитием**

Они либо индуцируют подавление иммунитета, что приводит к активации опухолеродных вирусов, либо предотвращают апоптоз и допускают последующую пролиферацию поврежденных клеток  
(Киселев В.И., Дмитриев Г.А., 2000; Castle P.E., Hiller S.L. et al., 2001; Realacci M., 2006; Минкина О.В., 2007; Дмитриев Г.А., Глазко И.И., 2007; Файзуллина Е.В., Фризин Д.В., Бунакова Л.К., 2012)

Некоторые зарубежные авторы связывают **инфицирование Neisseria gonorrhoeae и Trichomonas vaginalis** с повышением риска неопластических изменений области **вульвы**, особенно при хронических кольпитах, а **Chlamydia trachomatis** – с изменением тканей в **области шейки матки** (Deluca G.D., 2006; Kwasnievska A., 2006)

**Кандидозная инфекция в 20–60% случаев является фоновым процессом при раке вульвы** (Fischer G., Brodford J., 2007; Батыршина С.В. и соавторы, 2012).

**Воспаление считается одним из пусковых механизмов в развитии РШМ**, так как хронический воспалительный процесс, вызванный микробными ассоциациями, нарушает работу иммунной системы, в результате чего снижается уровень интерферонов, функциональная активность нейтрофилов, происходит угнетение функций естественных киллеров

(Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Анкирская А.С. и соавторы, 2009; Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И., 2010; Летяева О.И., Гизингер О.А., и соавторы, 2011; Файзуллина Е.В. и соавторы, 2012)

**В случае хронизации воспалительного процесса**  
в эпителии наблюдаются деструктивные изменения ядер  
и цитоплазмы клеток с содержащимися в них органеллами,  
а также нарушаются интрацеллюлярные взаимодействия  
со **снижением барьерной функции покровного эпителия**  
Все это способствует более глубокому проникновению  
инфекционных агентов в ткани, вследствие чего происходит  
активация регенеративных процессов при одновременном  
**замедлении процессов апоптоза и клеточной дифференцировки**  
**эпителиоцитов**

Следствием описанного выше является **накопление изменений**  
**атипичного характера в клетках многослойного плоского**  
**эпителия**, что имеет особое значение у пациенток с  
**папилломавирусной инфекцией** и может способствовать у них  
**развитию интраэпителиальных неоплазий и**  
**рака шейки матки, вульвы и влагалища**

# ФЕМОФЛОР - ЭТО:

- ✓ Достоверная качественно-количественная диагностика инфекций даже в случае мало или бессимптомного течения заболеваний
- ✓ Отсутствие субъективизма и снижение влияния человеческого фактора – исследование выполняется одним из самых современных и точных инструментальных методов – ПЦР в реальном времени
- ✓ Простота преаналитики (не требуется сохранение живых микроорганизмов, анализ происходит по фрагментам ДНК компонентов микрофлоры)
- ✓ Быстрота получения результата (срок выполнения – 1 день), удобная форма бланка с цветовыми маркерами
- ✓ Количественное определение анаэробов – основной группы микроорганизмов, вызывающих рецидивы заболеваний нижнего отдела урогенитального тракта женщин (диагностика другими методами затруднена, длительна или невозможна)

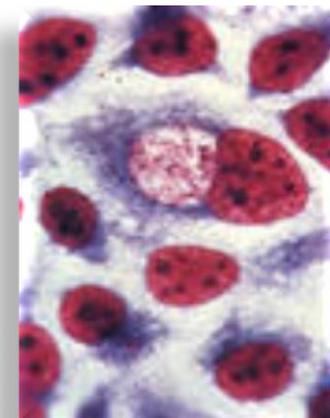
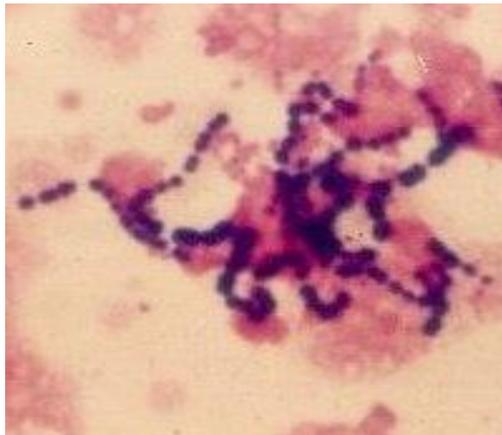
# Микроорганизмы урогенитального тракта

Нормофлора

Условно-патогенные  
микроорганизмы

Грибы

Патогены



В норме  
ДОМИНИРУЮТ

В норме  
могут присутствовать в НЕБОЛЬШОМ  
количестве

**В норме**  
**отсутствуют**



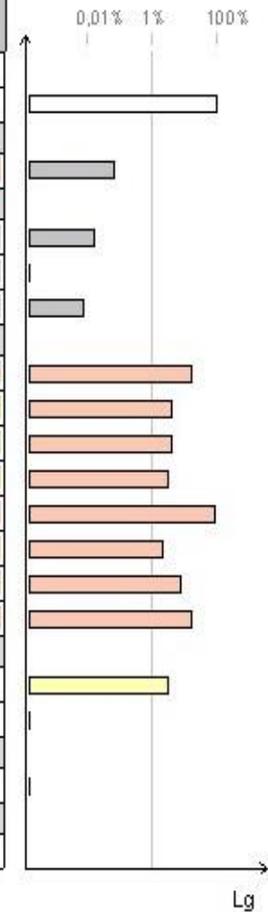
Качественная  
диагностика  
«есть» / «нет»

Необходимость количественной оценки  
методом ПЦР в реальном времени

# Выбор теста - Фемофлор®Скрин или Фемофлор®-16?

№	Название исследования
1	Контроль взятия материала ( $10^4 \gg$ )
2	Общая бактериальная масса (ОБМ) ( $10^8 - 10^9$ )
НОРМ	
3	Lactobacillus spp.
ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБ	
4	Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.
МИКС	
5	Mycoplasma hominis
6	Ureaplasma spp.
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ	
7	Candida spp.
ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ	
8	Chlamidia trachomatis
9	Trichomonas vaginalis
10	Neisseria gonorrhoeae
11	Mycoplasma genitalium
12	Cytomegalovirus (CMV)
13	Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1)
14	Herpes Simplex Virus Type 2 (HSV-2)

№	Название исследования	Результат	
		Абсолютный, копий/обр.	Относительный, Lg(N/ОБМ)
1	Контроль взятия материала ( $10^4 \gg$ )	$10^{4,4}$	<input type="checkbox"/>
2	Общая бактериальная масса (ОБМ) ( $10^8 - 10^9$ )	$10^{7,8}$	<input type="checkbox"/>
НОРМОФЛОРА			
3	Lactobacillus spp.	$10^{4,6}$	-3,2 (<0.1%) <input checked="" type="checkbox"/>
ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
4	Enterobacterium spp.	$10^{4,0}$	-3,8 (<0.1%) <input type="checkbox"/>
5	Streptococcus spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
6	Staphylococcus spp.	$10^{3,7}$	-4,1 (<0.1%) <input type="checkbox"/>
ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
7	Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.	$10^{7,0}$	-0,8 (13-18%) <input checked="" type="checkbox"/>
8	Eubacterium spp.	$10^{6,4}$	-1,4 (3- 4%) <input checked="" type="checkbox"/>
9	Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.	$10^{6,4}$	-1,4 (3- 4%) <input checked="" type="checkbox"/>
10	Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.	$10^{6,3}$	-1,5 (3- 3%) <input checked="" type="checkbox"/>
11	Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.	$10^{7,7}$	-0,1 (70-95%) <input checked="" type="checkbox"/>
12	Mobiluncus spp.+Corinebacterium spp.	$10^{6,1}$	-1,7 (1,8-2,5%) <input checked="" type="checkbox"/>
13	Peptostreptococcus spp.	$10^{6,7}$	-1,2 (6- 8%) <input checked="" type="checkbox"/>
14	Atopobium vaginae	$10^{7,0}$	-0,8 (14-19%) <input checked="" type="checkbox"/>
МИКОПЛАЗМЫ			
15	Mycoplasma hominis	$10^{6,3}$	<input checked="" type="checkbox"/>
16	Ureaplasma spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ			
17	Candida spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
18	Mycoplasma genitalium	не выявлено	<input type="checkbox"/>



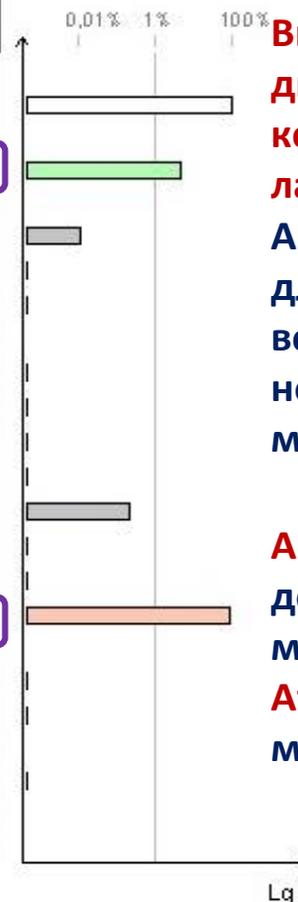
Lg

**Фемофлор®Скрин:** верификация возбудителя и назначение этиологической терапии при первичном обращении пациентки с жалобами (КОГО и ЧЕМ лечить)

**Фемофлор®-16:** рецидив бактериального вагиноза, корректировка терапии (ПОЧЕМУ терапия оказалась неэффективной)

# Клиническая интерпретация результата для назначения обоснованной терапии

№	Название исследования	Результат	
		Абсолютный, копий/обр.	Относительный, Lg(N/ОБМ)
1	Контроль взятия материала ( $10^4$ >>)	$10^{5,3}$	<input type="checkbox"/>
2	Общая бактериальная масса (ОБМ) ( $10^8 - 10^9$ )	$10^{7,3}$	<input type="checkbox"/>
НОРМОФЛОРА			
3	Lactobacillus spp.	$10^{6,0}$	-1,3 (4-6%) <input checked="" type="checkbox"/>
ФАКУЛЬТАТ ИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
4	Enterobacterium spp.	$10^{3,4}$	-4,0 (<0.1%) <input type="checkbox"/>
5	Streptococcus spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
6	Staphylococcus spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
7	Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp	не выявлено	<input type="checkbox"/>
8	Eubacterium spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
9	Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
10	Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
11	Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.	$10^{4,7}$	-2,7 (0,2-0,2%) <input type="checkbox"/>
12	Mobiluncus spp.+Corinebacterium spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
13	Peptostreptococcus spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
14	Atopobium vaginae	$10^{7,3}$	-0,1 (75-100%) <input checked="" type="checkbox"/>
МИКОПЛАЗМЫ			
15	Mycoplasma hominis	не выявлено	<input type="checkbox"/>
16	Ureaplasma spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ			
17	Candida spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
18	Mycoplasma genitalium	не выявлено	<input type="checkbox"/>



**Выраженный дисбиоз, низкое количество лактобактерий. После АБТ необходимо длительное восстановление нормальной микрофлоры**

**Анаэробный дисбиоз, доминирование в микробиоценозе Atopobium vaginae – маркера рецидивов**

**Фемофлор®- 16: обследование пациентки после неэффективного лечения препаратами метронидазола – КАК ИЗМЕНИТЬ ТЕРАПИЮ?**

# ЛЕЧИТЬ или НЕ ЛЕЧИТЬ?

Обследование после проведения 2-х этапов терапии рецидивирующего бактериального вагиноза, жалоб нет

№	Название исследования	Результат	
		Абсолютный, копий/обр.	Относительный, Lg(N/ОБМ)
1	Контроль взятия материала ( $10^4 \gg$ )	$10^{5,6}$	<input type="checkbox"/>
2	Общая бактериальная масса (ОБМ) ( $10^3 - 10^8$ )	$10^{7,9}$	<input type="checkbox"/>
НОРМОФЛОРА			
3	Lactobacillus spp.	$10^{7,8}$	-0,1 (72-98%) <input checked="" type="checkbox"/>
ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
4	Enterobacterium spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
5	Streptococcus spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
6	Staphylococcus spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
7	Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp	$10^{3,5}$	-4,4 (<0.1%) <input type="checkbox"/>
8	Eubacterium spp.	$10^{3,7}$	-4,3 (<0.1%) <input type="checkbox"/>
9	Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
10	Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
11	Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
12	Mobiluncus spp.+Corinebacterium spp.	$10^{3,4}$	-4,5 (<0.1%) <input type="checkbox"/>
13	Peptostreptococcus spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
14	Atopobium vaginae	не выявлено	<input type="checkbox"/>
МИКОПЛАЗМЫ			
15	Mycoplasma hominis	не выявлено	<input type="checkbox"/>
16	Ureaplasma spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ			
17	Candida spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
18	Mycoplasma genitalium	не выявлено	<input type="checkbox"/>

Абсолютный нормоценоз, доминирование лактобактерий

Клинически НЕ значимые количества микроорганизмов

**Фемофлор®-16:** абсолютный нормоценоз – физиологический микробиоценоз (доминирование лактобактерий, анаэробные микроорганизмы содержатся в незначительных количествах, НЕ требуют лечения)

## **Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

**Рекомендуется проводить патогенетическое лечение истинной эрозии шейки матки в соответствии с причиной, вызвавшей десквамацию эпителия (воспалительные заболевания, травма, возрастная атрофия слизистых)**

**Не рекомендуется применять локально средства, влияющие на тканевой обмен, содержащие алоэ, облепиховое масло, масло шиповника и др., в связи с возможным усилением пролиферативных процессов и повышением риска возникновения CIN**

**Не рекомендуется лечить неосложненный эктропион шейки матки**  
**Врожденный эктропион у ВПЧ-негативных женщин является неопасным состоянием в отношении развития предрака и РШМ**

**Не рекомендуется проводить деструкцию эктопии, т.к. эктопия шейки матки является вариантом нормы и не требует лечения**

**Необоснованная деструкция эктопии и нормальной ЗТ в случае развития неоплазии не предупреждает прогрессию заболевания в скрытой части канала, но способствует трудностям в диагностике**

**Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

**Не рекомендуется медикаментозное лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений в качестве самостоятельного метода**

**Лечение иммуномодуляторами (по АТХ -Иммуностимуляторы) продуктивного компонента ВПЧ-инфекции, инициирующей и поддерживающей прогрессию CIN патогенетически оправдано лишь в дополнение к эксцизии**

**В исследованиях с низким уровнем доказательности показан ряд положительных результатов в отношении суппозиториев на основе дииндолилметана, инозина пранобекса, гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицина (аллоферона) и некоторых других препаратов**

# Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации 2020г.

«В исследованиях показан ряд положительных эффектов, в отношении суппозиторий на основе дииндолилметана, инозина пранобекса, гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицина и некоторых других препаратов [3], [6], [40], [41], [42], [43], [44].»

**АЛЛОФЕРОН –**

**официально утвержденный  
синоним**

**группировочного названия  
[гистидил-глицил-валил-серил-глицил-  
гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-  
глицил-валил-гистидил-глицина]  
действующего вещества препарата**

**АЛЛОКИН-АЛЬФА**



Клинические рекомендации

**Цервикальная интраэпителиальная  
неоплазия, эрозия и эктропион шейки  
матки**

МКБ 10: N86, N87

Год утверждения (частота пересмотра): 2020

ID: KP597

URL

Профессиональные ассоциации

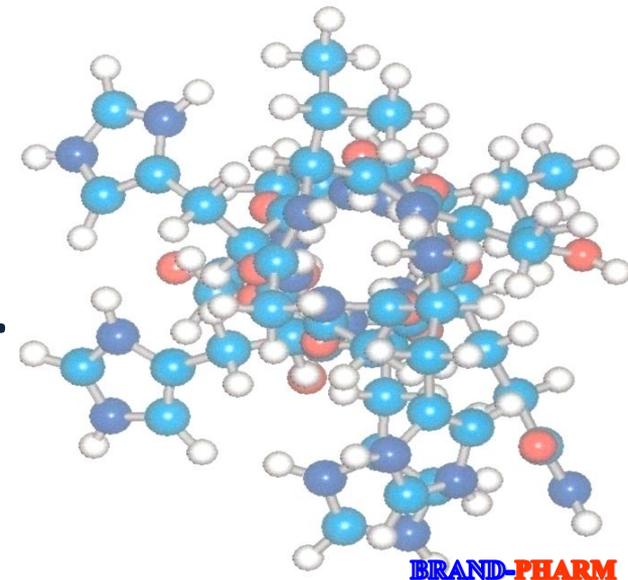
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ) · Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы» (РОСОПС)

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

# АЛЛОКИН-АЛЬФА

Оригинальный отечественный противовирусный препарат  
с локальными иммуномодулирующим действием

- Уникальный патентованный олигопептид **Аллоферон** - синтетический аналог пептида, полученного из насекомых *C. vicina* (Diptera, Calliphoridae)
- Линейная формула: **(13 аминокислот)**  
**His-Gly-Val-Ser-Gly-His-Gly-Gln-His-Gly-Val- His-Gly**
- Форма Выпуска:  
Лиофилизат для приготовления раствора  
для подкожного введения в ампулах 1 мг.  
По 3 и 6 ампул в упаковке.



# **Показания к применению**

---

- **папилломавирусная инфекция, вызванная онкогенными вирусами папилломы человека;**
- **хронический рецидивирующий герпес 1 и 2 типов;**

# АЛЛОКИН-АЛЬФА: инструкция по применению

Клинико-фармакологическая группа

Противовирусный и иммуномодулирующий препарат  
Индуктор синтеза интерферона

Фармакологическое действие

Аллоферон представляет собой олигопептид

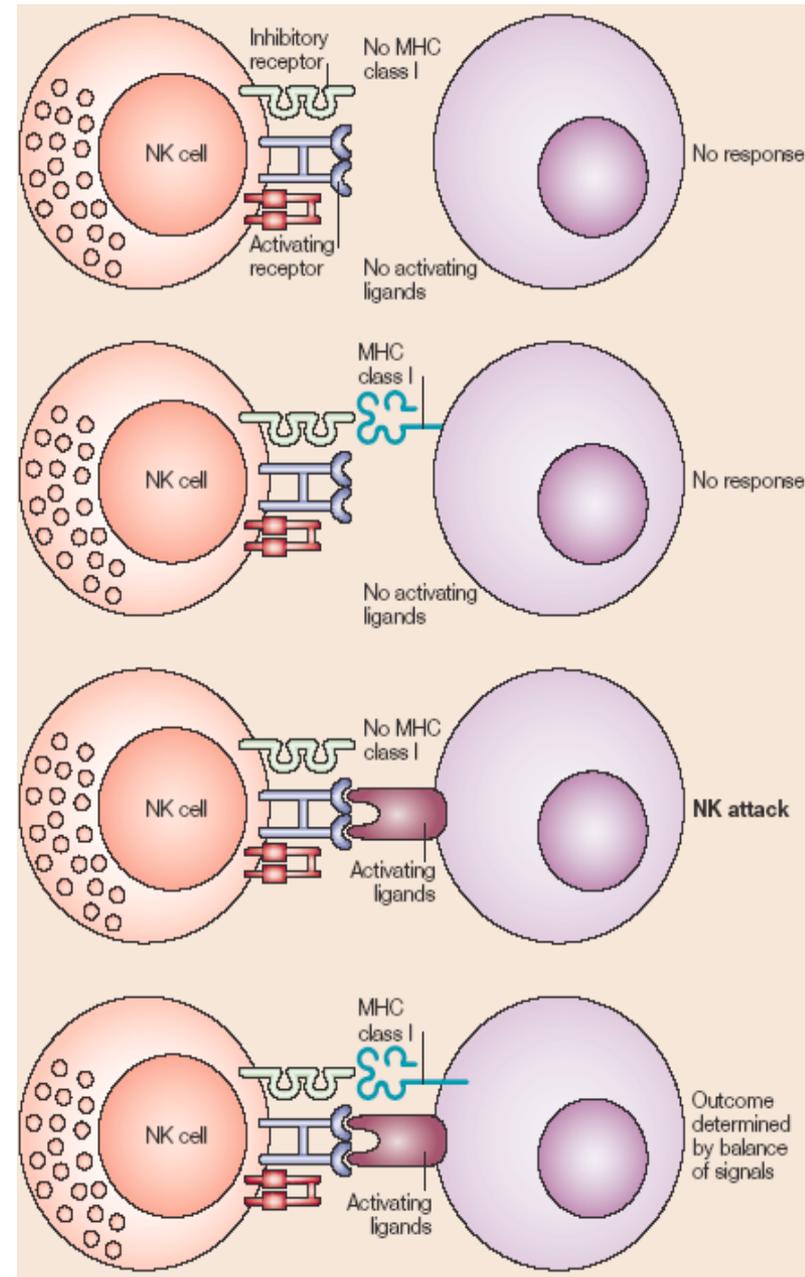
По **характеру фармакологического действия** наиболее сходен с интерфероном альфа

**Аллоферон** является эффективным индуктором синтеза эндогенных интерферонов и активатором системы естественных киллеров, способен стимулировать распознавание и лизис дефектных клеток цитотоксическими лимфоцитами

## Принцип действия

Увеличение экспрессии КАР (киллинг-активирующих рецепторов) ЕК-клеток, усиление распознавания пораженных вирусом клеток и их лизис

Стимуляция распознавания и лизиса дефектных клеток цитотоксическими лимфоцитами происходит в результате увеличения функциональной активности ЕК-клеток, ЕК/Т-лимфоцитов и выработке последними цитокинов (ИЛ-10 и ИЛ-16, лимфотоксин), которые влияют на цитотоксическую функцию Т-киллеров. Связываясь с наружными рецепторами лейкоцитов, в результате хемотаксиса происходит инфильтрация очага поражения иммунокомпетентными клетками (ЕК-клетки, нейтрофилы и др.), что вызывает фагоцитоз инфекционного агента и лизис пораженных клеток



## **Безопасность применения**

**Не обладает** общей токсичностью (острая, подострая, хроническая)

**Не обладает** аллергенными свойствами

**Не оказывает** эмбриотоксического действия

**Не влияет** на репродуктивную функцию

**Не обладает** мутагенным действием

**Не является** канцерогеном

## **Способ применения и дозы**

**Стандартный курс лечения папилломавирусной и герпесвирусной инфекций :** инъекции препарата в дозе 1 мг через день строго всего на курс 6 инъекций

*Для приготовления раствора для инъекций в качестве растворителя использовать 1 мл 0,9 % раствора хлорида натрия*

**Исследования группы пациенток с тяжелыми  
неоплазиями на базе ФГБУ РОНЦ им. Блохина РАМН,  
провела профессор, онкогинеколог Короленкова Л.И.**

**В процессе лечения применялся препарат  
Аллокин -альфа**

**Снижение вирусной нагрузки, определенной методом  
гибридного захвата (CH1 DNA HPV HR), у больных**

**С тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями шейки  
матки CIN(CIS) , как результат эффективной  
предэксцизионной терапии**

**препаратом АЛЛОКИН-АЛЬФА**

**В исследование вошли 60 больных CIN2-3/CIS с  
положительным HC2-тестом и вирусной нагрузкой более  
20 RLU**

**32 пациентки из 60 получили перед эксцизией зоны трансформации(конизацией) лечение согласно клиническим рекомендациям противовирусным препаратом АЛЛОКИНОМ –АЛЬФА курсом 6 инъекций подкожно через день**

**\* 28 пациенток из группы исследования не получали лечения АЛЛОКИНОМ-АЛЬФА**

**\*\*\*\* Через 40-60 дней всем больным повторно определяли вирусную нагрузку.**

**В группе, где применялся Аллокин-альфа отмечено снижение вирусной нагрузки у 71,9 % пациенток, тест стал отрицательным у 9, 4%**

**Медиана значений НС2 –теста достоверно снизились с 340 до 68 ед.**

**\*\*\*\*В группе без лечения Аллокином –альфа вирусная нагрузка не снизилась ни у одной больной, у 26 из 28 пациенток замечен ее рост**



## **Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

Рекомендуется динамическое наблюдение с использованием цитологического исследования микропрепарата шейки матки 1 раз в 6 месяцев в течение 18-24 месяцев при LSIL (с целью раннего выявления прогрессирования)

У молодых и/или планирующих беременность пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом LSIL (признаки ВПЧ инфекции, койлоцитоз, CIN I) предпочтительна выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки в течение 18-24 месяцев в виде цитологического контроля 1 раз в 6 месяцев и ВПЧ-тестирования 1 раз в 12 месяцев

Хирургическое лечение рекомендуется в случае отсутствия регрессии через 18-24 месяцев

Рекомендуется деструктивное или эксцизионное лечение (в зависимости от типа ЗТ) при сохранении поражений, соответствующих CIN I более 18-24 месяцев с целью профилактики прогрессирования

Деструкция возможна только при I типе ЗТ, у женщин до 35 лет, с отсутствием аномалий в мазках из цервикального канала, с минимальными рисками поражения эндоцервикальных крипт, при соответствии результатов цитологического, кольпоскопического и патологоанатомического исследований

В остальных случаях и при сохранении CIN I даже в возрасте моложе 24 лет показана эксцизия

После хирургического лечения LSIL проводится цитологическое исследование микропрепарата шейки матки **ВПЧ-тестирование** через 6-12 месяцев

## **Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

**Рекомендуется женщинам старше 40 лет с CIN I в биоптате эктоцервикса проводить петлевую эксцизию ЗТ в связи с риском синхронных тяжелых поражений, скрытых в канале, вследствие длительной персистенции ВПЧ ВКР**

**Рекомендуется проводить хирургическое лечение при HSIL (CIN II, CIN III)– электроэксцизию шейки матки или конизацию в зависимости от типа ЗТ с последующим выскабливанием цервикального канала с целью исключения злокачественного процесса**

**При эксцизии необходимо иссечь всю ЗТ с переходной зоной и частью вышележащих эндоцервикальных крипт**

**При ЗТ 1 типа, располагающейся полностью на эктоцервиксе, независимо от размера, глубина иссечения должна быть не менее 7 мм**

**При ЗТ 2 типа глубина иссечения увеличивается до 10 мм**

**При затруднении полноценной визуализации стыка МПЭ и ЦЭ (частично визуализируется или не визуализируется) и при наличии эндоцервикального компонента глубина иссечения не должна быть менее 15 мм –конизация**

## **Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

У женщин до 25 лет с диагнозом CIN II в биоптате при p16-негативном результате ИГХ допустимо динамическое наблюдение с использованием цитологического контроля, **ВПЧ-тестирования** и кольпоскопии 1 раз в 6 месяцев в течение 2 лет

В случае отсутствия регресса, перейти к активной тактике (эксцизия шейки матки)

У пациенток с диагнозом CIN II в биоптате при p16-позитивном результате ИГХ рекомендована безотлагательная эксцизия шейки матки

Рекомендуются деструктивные методы только для CIN I с целью лечения заболевания

Условиями для методов деструкции (радиоволновая терапия шейки матки, аргонеплазменная деструкция, криодеструкция шейки матки, лазерная вапоризация шейки матки) являются: полная визуализация зоны трансформации (I тип ЗТ–поражения ограничены эктоцервиксом);

отсутствие кольпоскопических признаков поражения эктоцервикальных желез с погружением АБЭ в них;

отсутствие данных о вовлечении эндоцервикса в патологический процесс;

отсутствие хирургического лечения шейки матки в анамнезе;

отсутствие расхождений между данными цитологического, кольпоскопического и патологоанатомического исследований

## **Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

Рекомендуется при CIN III направлять пациенток к врачу-онкологу/врачу-акушеру-гинекологу или в специализированные гинекологические центры для выполнения конизации шейки матки с последующим выскабливанием цервикального канала и по показаниям - полости матки (сопутствующая патология эндометрия)

При патологоанатомическом подтверждении диагноза и отсутствии опухолевых клеток в краях резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала проведенный объем хирургического вмешательства считается адекватным

Если в краях резекции шейки матки или соскобе из оставшейся части цервикального канала обнаруживается HSIL, рекомендован цитологический, кольпоскопический и **ВПЧ** контроль через 2-4 месяца

При наличии аномальных результатов цитологии и/или аномальной кольпоскопической картины и/или позитивном ВПЧ с сохранением вирусной нагрузки показана повторная конизация, в некоторых случаях возможно проведение гистерэктомии

# Профилактические осмотры. Цервикальный скрининг

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»:

Раздел VII. Порядок оказания медицинской помощи женщинам с гинекологическими заболеваниями, п. 84: **При проведении профилактических осмотров женщин осуществляются цитологический скрининг на наличие атипических клеток шейки матки, маммография, УЗИ органов малого таза.»**

Раздел VII. Порядок оказания медицинской помощи женщинам с гинекологическими заболеваниями, п. 85: Женщинам, отнесенным к I и II группам состояния здоровья, **рекомендуются профилактические осмотры не реже 1 раза в год**

## Приложение № 20

Базовый спектр обследования в амбулаторных условиях: **А - обязательный минимум обследований гинекологических больных : цитология мазков (РАР-тест). (...) (1 раз в год, далее – по показаниям)**

# **2017 год: Рекомендуется придерживаться следующего подхода к цервикальному скринингу:**

**Начало скрининга — 21 год**

**Конец скрининга 69 лет (при условии предыдущего адекватного скрининга и отсутствии в течение 20 лет CIN II)**

**21-29 лет — цитология/жидкостная цитология не реже 1 раза в 3 года**

**30-69 лет — цитология/жидкостная цитология + ВПЧ не реже 1 раза в 5 лет**

## 2020 год: Рекомендуется проведение профилактических медицинских осмотров или диспансеризации групп здоровья

- **I группа здоровья – 21-29 лет** цитология/жидкостная цитология не реже 1 раза в 3 года
- **30-65 лет-** проведение цитологического исследования и **ВПЧ-тестирования** 1 раз в 5 лет
- **II группа здоровья** - при наличии факторов риска, **ВПЧ - позитивные** пациентки: рекомендуется провести цитологическое исследование (Пап-тест). При наличии  $\geq$ ASCUS – кольпоскопия, при выявлении  $<$  ASCUS – повторное ко-тестирование через 1 год
- **III группа здоровья** - при наличии доброкачественных заболеваний шейки матки: лечение в соответствии с рекомендациями

Рекомендуется наблюдение пациенток после хирургического лечения HSIL с проведением цитологического исследования микропрепарата шейки матки и молекулярно-биологического исследования отделяемого из цервикального канала на **вирус папилломы человека (Papilloma virus)** для раннего выявления рецидива

Первый co-test (цитологическое исследование и **ВПЧ – тестирование**) целесообразно выполнить через 3 месяца после хирургического лечения, затем каждые 6 месяцев в течение 2 лет, затем ежегодно в течение 20 лет

В случае подозрения на остаточное поражение (рецидив) рекомендована расширенная кольпоскопия и реконизация с патологоанатомическим исследованием; консультация врача-онколога (по показаниям)

Для лечения рецидива CIN II/III предпочтительным методом является конизация, в некоторых случаях возможна гистерэктомия

**Основной целью лечения** больных с цервицитами является **купирование** воспалительного процесса во влагалище путем проведения **этиотропной антибактериальной и/или противовирусной терапии** системного и местного действия

На следующем этапе лечения осуществляют **восстановление нормальной вагинальной микрофлоры** путем применения средств, нормализующих **pH влагалища**

**Повышенный pH может увеличивать уязвимость** эпителия к действию факторов, способствующих развитию дисплазии ШМ

**БВ может быть ко-фактором** развития и прогрессирования **цервикальной интраэпителиальной неоплазии**

**Бактериальный вагиноз увеличивает способность ВПЧ** адгезироваться на **цервикальном эпителии**

**Нитрозамины, выделяемые условно патогенной флорой** **обладают канцерогенными свойствами**

(Gillet, E et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review and meta-analysis. PLoS One 2012 Oct 02;7(10):Article No.: e45201)

# Лактожиналь повышает чувствительность к антибиотикам многих патогенных микроорганизмов

Выявлено повышение чувствительности к а/б при совместном культивировании с LCR:

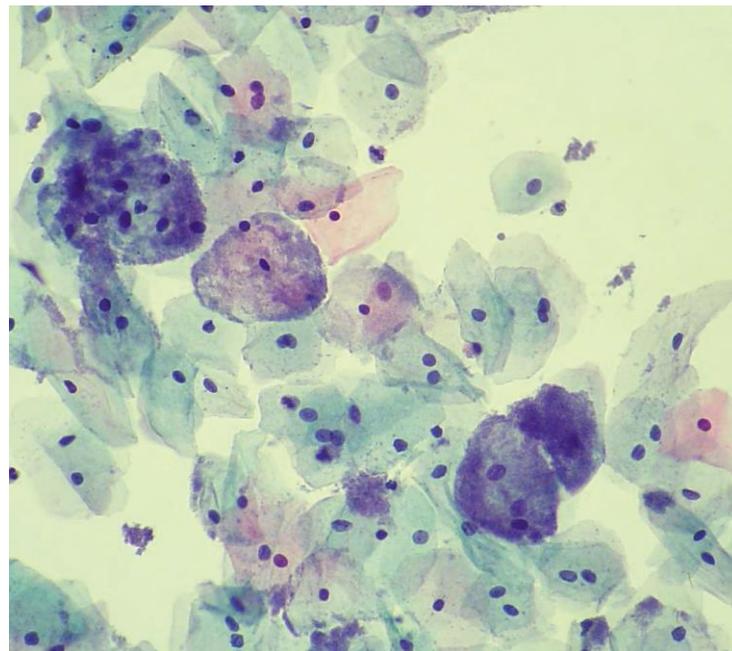
- *Gardnerella vaginalis*
- *E. coli*
- *Klebsiella* spp.
- *S. aureus*,
- β-гемолитического стрептококка

Доказано угнетающее действие LCR на условно патогенную микрофлору\*



За счет метаболитов «ассистентов антибиотиков» в комбинации с физиологичным уровнем молочной КИСЛОТЫ

\*



\*Доказано в исследовании *in vitro*

Сгибнев А.В., Кремлева Е.А. Потенцирование активности антибиотиков метаболитами нормальной вагинальной микрофлоры. *Акушерство и гинекология*. 2017; 3: М. Eryilmaz\*, *Molecular Identification and Antimicrobial Activity of Vaginal Lactobacillus sp*, *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2018

# Изменения в инструкции к препарату Лактожиналь (от 20.04.2020 г)



Государственный реестр  
лекарственных средств



Восстановление нормальной микрофлоры влагалища при терапии бактериального вагиноза:

- по одной капсуле утром и вечером в течение 7 дней или по одной капсуле ежедневно в течение 14 дней после завершения антибактериальной терапии; или
- по одной капсуле ежедневно в течение 14 дней с первого дня антибактериальной терапии.

В исследовании *in vitro* была показана резистентность штамма *Lactobacillus casei subsp. rhamnosus* LCR35 при совместном культивировании с рядом антибактериальных препаратов, включая метронидазол и клиндамицин. Кроме того, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* был обнаружен феномен потенцирования действия антибиотиков метаболитами пробиотического штамма *Lactobacillus casei subsp. rhamnosus* LCR35, что может способствовать повышению эффективности терапии бактериального вагиноза при одновременном применении антибиотика и препарата Лактожиналь®. Результаты клинического исследования показали эффективность препарата Лактожиналь® в терапии бактериального вагиноза при одновременном применении с антибактериальным препаратом клиндамицин, крем вагинальный 2%.

[https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2ab4da66-f8d8-4fd5-9671-016d4c6ba438&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2ab4da66-f8d8-4fd5-9671-016d4c6ba438&t=)

# Новая эра двухэтапной терапии бактериального вагиноза (БВ) ТРИбиотиком Лактожиналь – одномоментное применение с антибиотиком

- Повышение приверженности к лечению при совместном начале применения обоих этапов
- Возможность повышения эффективности терапии за счет потенцирования антибиотика пробиотиком
- Дополнительное ингибирование возбудителей БВ лактобактериями LCR\* в составе Лактожиналя
- Снижение риска рецидивов БВ



\* LCR – *Lactobacillus casei rhamnosus*

Инструкция по медицинскому применению препарата Лактожиналь (изм. От 20.04.2020 г)

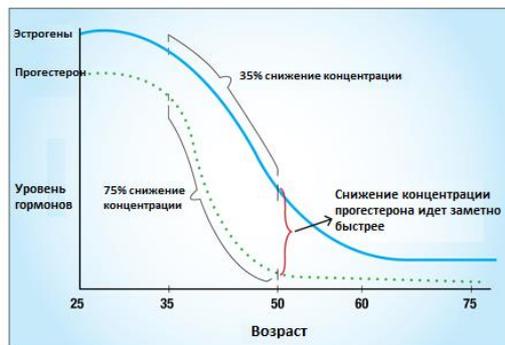
И.Б. Манухин, В.Е. Балан и др, Новые возможности терапии бактериального вагиноза: опыт одновременного применения антибиотика и пробиотика, №6 Акушерство и гинекология 2020г

# Монотерапия эстрогенами не решает проблему вторичного инфицирования мочевых путей

## Одного эстриола недостаточно для восстановления микробиоценоза влагалища



- **Необходимо восполнение нормальной лактофлоры влагалища**
- **Необходимо возмещение утраченного прогестерона**



Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *New England Journal of Medicine* 1993;329(11): 753–56.  
Sturdee DW. The facts of hormone therapy for menopausal women. 2004 The Parthenon Publishing Group Limited

# Триожиналь – комбинированный препарат для локальной эстроген-гестагенной терапии с пробиотической поддержкой

## Альянс двух гормонов и лактобактерий



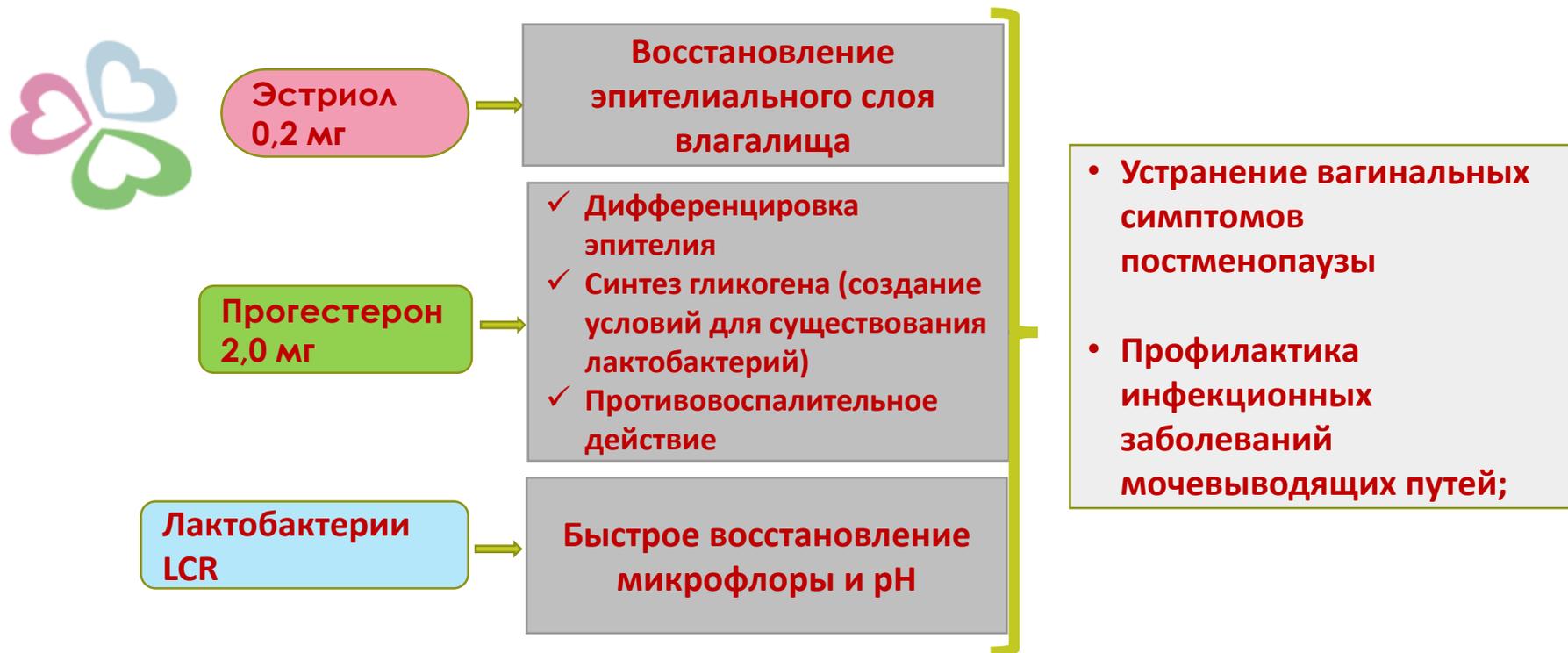
Ссапо, А., 1956. Progesterone "block". Developmental Dynamics, 98(2), pp.273-291.

Lieveaux A. [New local therapy of atrophic vaginitis] Gynecol Prat. 1972;23(4) 193-195. PMID: 4197031.

Hi+Med Высокие технологии в медицине. Выпуск №4 (46), 2017: 13-17.

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Триожиналь®.

# Комплексный подход к решению проблемы. Профилактика и терапия инфекционных заболеваний мочевых путей в менопаузе



Raul Raz Urinary Tract Infection in Postmenopausal Women Korean J Urol. 2011 Dec; 52(12): 801–808

Theresa Anne Rowe, Manisha Juthani-Mehta, Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in Older Adults Infect Dis Clin North Am. 2014 Mar;28(1):75-89;

Csapo, A., 1956. Progesterone “block”. Developmental Dynamics, 98(2), pp.273-291.



# Мульти-Гин АктиГель

**Гель Multi-Gyn ActiGel – высокоэффективное средство для комплексного лечения и профилактики бактериального вагиноза и устранения вагинального дискомфорта, сопровождающегося такими неприятными явлениями, как: выделения, неприятный запах, зуд, раздражение, чувствительность, покраснение и болезненные ощущения**

**Основным компонентом продукта является запатентованный комплекс биоактивных полисахаридов - 2QR-комплекс\*, который нейтрализует вредные бактерии безопасным и естественным образом**

# Мульти-Гин АктиГель-

## антиадгезионная терапия для предотвращения роста бактерий и профилактики инфекций

Снижает контакт патогенных бактерий и тканей организма ( в частности слизистых оболочек)

Предотвращает связывание бактерий с эпителием, который препятствует созданию колонизации, распространению инфекции и дальнейшему размножению

### Преимущества антиадгезионной терапии перед другими способами лечения:

- Отсутствие или минимальное воздействие на ткани организма и иммунную систему
- Прямое влияние на проблемы, связанные с ростом бактерий
- Предотвращение колонизации бактерий и начала процесса инфекции

### 2QR-комплекс:

- Не основан на агрессивных химических или токсических веществах
- Не влияет на хорошие и полезные бактерии
- Не оказывает негативного влияния на клетки организма и обладает естественным процессом исцеления
- Не имеет побочных эффектов, безвреден и безопасен

# Мульти-Гин® Ликвигель

**Форма выпуска:** Алюминиевая туба 30 мл со специальным аппликатором с маленьким колпачком для внутреннего применения, с инструкцией по применению

**Состав: Активный компонент:**

Сетчатый сополимер галактоарабинана и полиглюкуроновой кислоты\*

\*2QR – запатентованный комплекс биологически активных полисахаридов *Aloe barbadensis* (алоэ настоящего),

**Вспомогательные компоненты:**

глицерин, бетаин, ксантановая камедь, п-анисовая кислота, левулиновая кислота

**Мульти-Гин® Ликвигель показан пациентам с признаками нарушения микрофлоры и уровня pH влагалища. Эффективен для устранения жалоб, связанных с вагинальной атрофией, вагинальной сухостью, а также раздражением и дискомфортом влагалища**

# Мульти-Гин® Ликвигель

- **Показан женщинам:**

- ✓ Страдающим атрофическим вагинитом в период пре- и постменопаузы
- ✓ Имеющим вульвовагинальную атрофию связанную с гормональными изменениями на фоне сахарного диабета и/или при нарушении функции щитовидной железы
- ✓ При атрофическом вагините, связанным с применением медикаментов или стрессом
- ✓ Страдающим ВВА, которым противопоказано применение ЗГТ
- ✓ При отказе от приема ЗГТ
- ✓ При вагинальной сухости, во время полового акта

**Благодарю за внимание**

**8 951 904 34 06**  
**yander24@bk.ru**