

Роль впч-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) ПСК 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 иницилирующими 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)

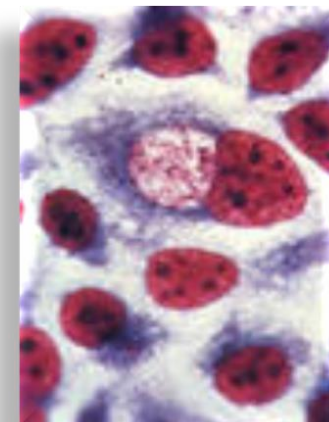
Микроорганизмы урогенитального тракта

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"/>



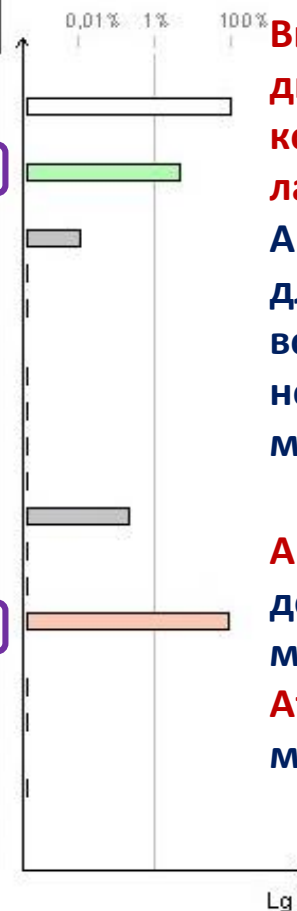
Lg

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 И ВНО-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 суппозиториев 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

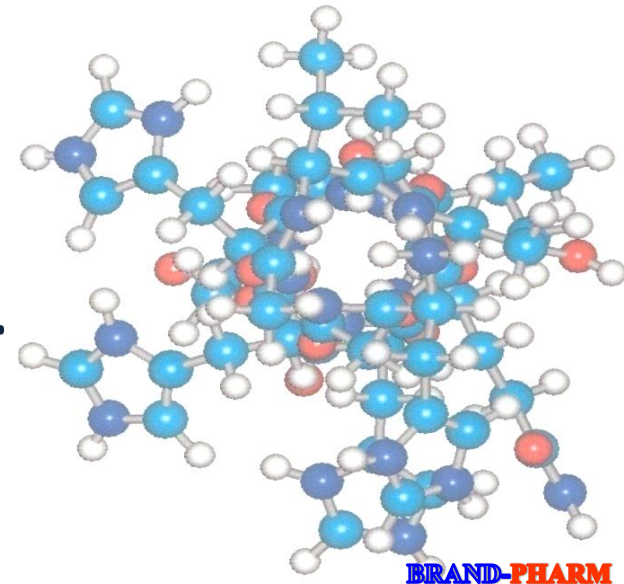
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ) · Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы» (РОСОРС)

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

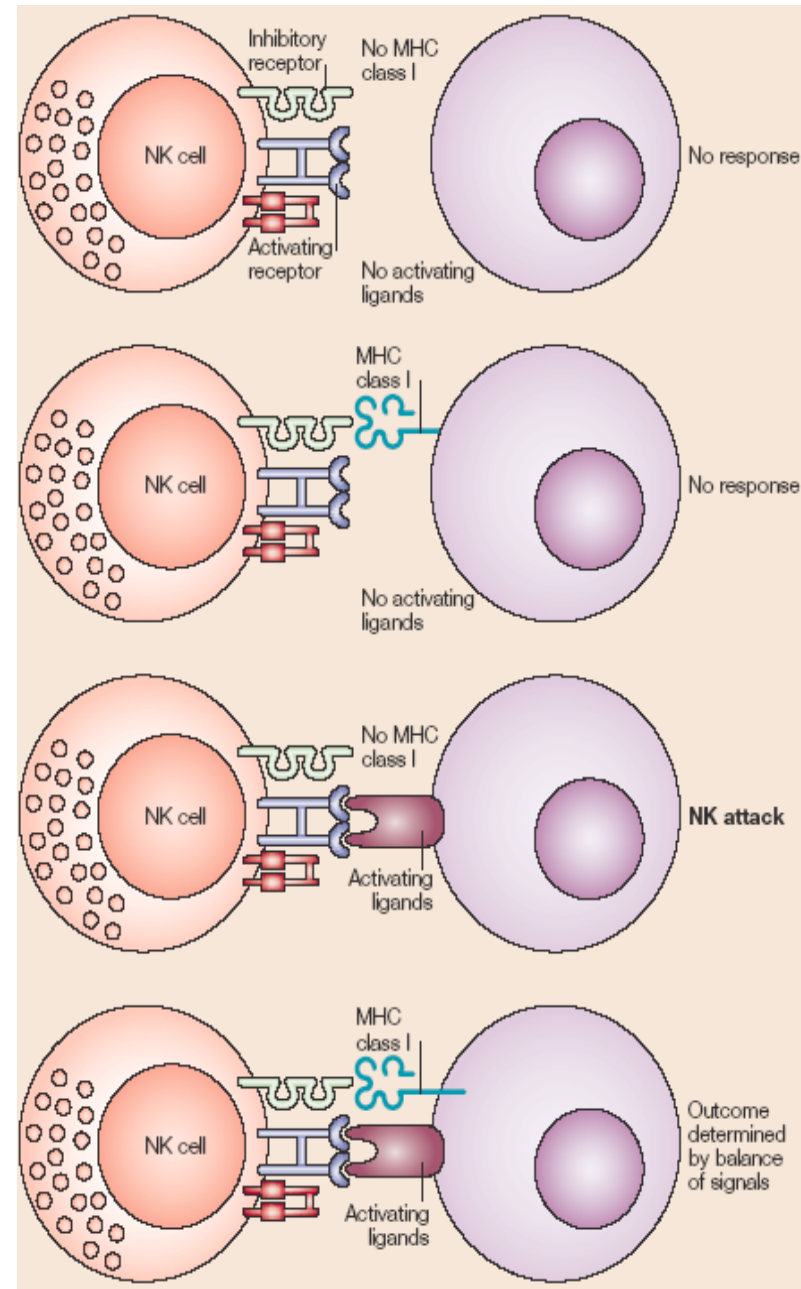
По **характеру фармакологического действия** наиболее сходен с интерфероном альфа

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

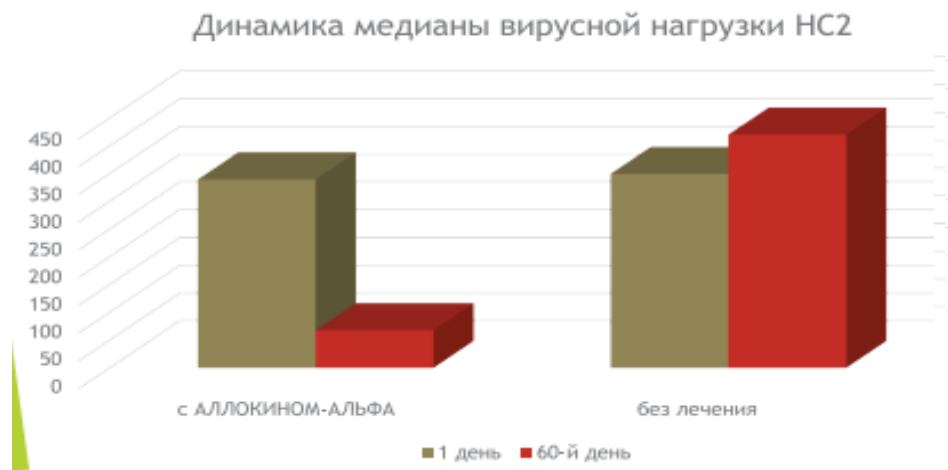
*** 28 пациенток из группы исследования не получали лечения АЛЛОКИНОМ-АЛЬФА**

****** 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:

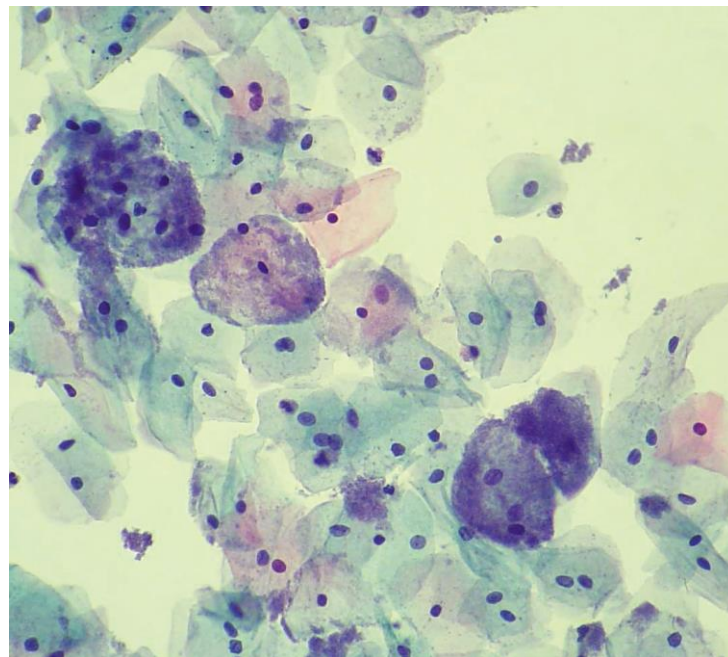
- *Gardnerella vaginalis*
- *E. coli*
- *Klebsiella* spp.
- *S. aureus*,
- β -гемолитического стрептококка

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=

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)

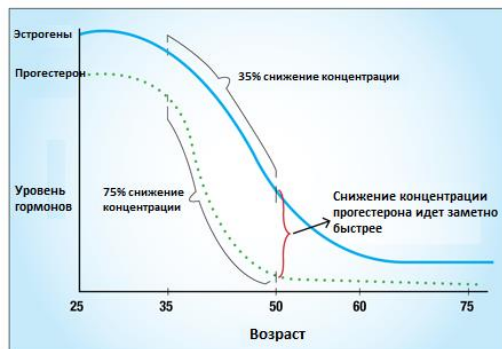
И.Б. Манухин, В.Е. Балан и др, Новые возможности терапии бактериального вагиноза: опыт одновременного применения антибиотика и пробиотика, №6 Акушерство и гинекология 2020г

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



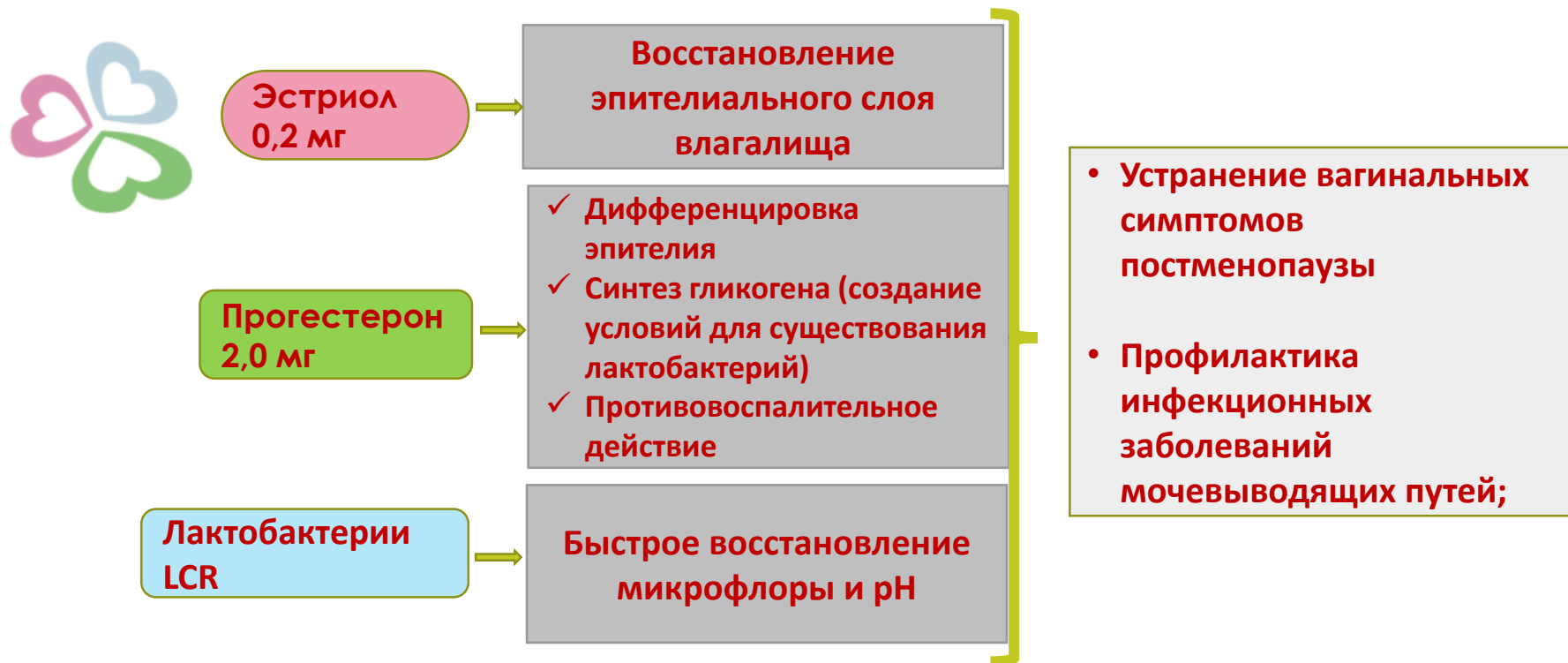
Ссапо, А., 1956. Progesterone “block”. Developmental Dynamics, 98(2), pp.273-291.

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