

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-10-625-631

Вульвовагинальный кандидоз: актуальные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения

С.В. Мураков¹, Е.В. Владимирова¹, В.П. Ковалык¹, Ю.А. Маркова¹,
А.А. Владимиров², У.А. Стромская³, Д.И. Макеева⁴, С.А. Попков³

¹ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

⁴ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В течение репродуктивного периода около 75% женщин в популяции имели хотя бы один клинический эпизод кандидозного вульвовагинита (КВВ), а 40–50% женщин перенесли обострение кандидозной инфекции дважды. Рецидивирующее течение заболевания определяется как наличие не менее 4 эпизодов КВВ в течение 12 мес. Цель обзора — анализ этиологии, патогенеза, клинических проявлений, диагностики и лечения КВВ (по данным отечественных и зарубежных публикаций). Согласно современным представлениям основными предрасполагающими факторами развития рецидивирующего КВВ служат нарушения в мочеполовой системе и сопутствующие системные заболевания. Другие факторы риска включают использование антибиотиков широкого спектра действия, иммуносупрессивных препаратов и заместительной гормональной терапии, эндокринопатии, персистенция *Candida spp.* в кишечнике. Для лечения КВВ предпочтительно использовать интравагинальный способ введения препаратов. Поддерживающая терапия в течение 6 мес. обеспечивает снижение частоты рецидивов КВВ на 90%. Дальнейшее изучение этиопатогенетических аспектов рецидивирующего КВВ будет способствовать повышению эффективности лечения данной формы заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кандидоз вульвы и влагалища, рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, кандидозный вульвовагинит, *Candida albicans*, *Candida non-albicans*, *Candida spp.*, лактобациллы, колонизационная резистентность влагалища.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мураков С.В., Владимирова Е.В., Ковалык В.П. и др. Вульвовагинальный кандидоз: актуальные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(10):625–631. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-10-625-631.

State-of-the-art of vulvovaginal candidiasis: etiopathogenesis, diagnosis, and treatment

S.V. Murakov¹, E.V. Vladimirova¹, V.P. Kovalyk¹, Y.A. Markova¹,
A.A. Vladimirov², U.A. Stromskaya³, D.I. Makeeva⁴, S.A. Popkov³

¹Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁴N.A. Semashko Clinical Hospital "RZD-Medicine", Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

During the reproductive age, 75% of women experience at least one episode of vulvovaginal candidiasis (VVC) and 40–50% of women experience two or more episodes. Recurrent VVC is referred to as at least four episodes of the disease within a 12-month period. The aim of this paper is to review the etiology, pathogenesis, clinical signs, diagnosis, and treatment for VVC. Both domestic and foreign published data are analyzed. It is now recognized that urogenital disorders and systemic comorbidities are the key predisposing factors to recurrent VVC. Other risk factors include the use of broad-spectrum antibiotics, immunosuppressants, and hormone replacement therapy, endocrine disorders, and intestinal *Candida* persistence. Intravaginal medications are the preferred treatment for VVC. A 6-month maintenance therapy reduces the rate of VVC recurrences by 90%. Further studies on the etiopathogenesis of recurrent VVC will improve treatment efficacy.

KEYWORDS: vulvovaginal candidiasis, recurrent vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal candidiasis, *Candida albicans*, non-albicans *Candida*, *Candida spp.*, Lactobacilli, vaginal colonization resistance.

FOR CITATION: Murakov S.V., Vladimirova E.V., Kovalyk V.P. et al. State-of-the-art of vulvovaginal candidiasis: etiopathogenesis, diagnosis, and treatment. Russian Medical Inquiry. 2020;4(10):625–631. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-10-625-631.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА

Кандидозный вульвовагинит (КВВ) является второй по распространенности причиной патологических влагалищных выделений у женщин репродуктивного возраста

после бактериального вагиноза [1]. Название вида, который в 85–90% случаев является этиологическим агентом КВВ, *Candida albicans*, это, по сути, тавтология, поскольку «*Candida*» (лат.) означает «белый», а «*albicans*» (лат.) — «ставший белым». Тем не менее это название хорошо отражает эволюцию двух фенотипических состояний колоний

кандид: от прозрачных, бесцветных к белым, что указывает на усиление их вирулентности [2].

В течении заболевания выделяют острую (спорадическую) и хроническую формы. Обычно КВВ протекает спорадически. У многих женщин наблюдается рецидивирующее течение заболевания, что проявляется наличием объективных симптомов КВВ, чередующимся с бессимптомными периодами [3]. Рецидивирующее течение заболевания определяется как возникновение не менее 4 эпизодов КВВ в течение 12 мес. При рецидиве после периода без выраженной клинической симптоматики вновь появляются проявления заболевания, когда во влагалище могут обнаруживаться *Candida spp.* (или не обнаруживаться в ближайшие после проведенного курса лечения сроки) [4]. В течение репродуктивного периода около 75% женщин во всем мире имеют хотя бы одну манифестацию КВВ, а 40–50% женщин переносят кандидозную инфекцию дважды [5, 6]. Обострение может характеризоваться неспецифическими симптомами: зудом, жжением, дискомфортом в нижней части живота, белыми творожистыми выделениями из половых путей. Симптоматика варьирует от легкой до выраженной. Важным социально значимым аспектом является нарушение качества жизни женщин, которые могут страдать от диспареунии и невозможности следовать привычному образу жизни [7].

Основными факторами патогенности кандид являются, во-первых, их свойство формировать гифы и, во-вторых, открытый недавно выделяемый ими кандидализин — пептидный цитолитический токсин. Последний является критическим фактором в процессе перехода кандид из комменсальной в патологическую форму. Кандидализин обладает двойной функцией: лизиса мембран макрофагальных фагосом и инфламмасомопосредованной активации иммунокомпетентных клеток. При этом в случае КВВ зачастую происходит иммунопатологический ответ, когда активация клеточного звена чрезмерна [8].

Некоторые виды *Candida* способны к образованию биопленок, особенно на поверхности внутриматочных контрацептивов с содержанием меди, что также является фактором развития рецидива [9].

Диагноз КВВ основывается на характерных субъективных и клинических проявлениях: зуде, жжении в вульвовагинальной области, диспареунии, выделениях (белого цвета в большом количестве без запаха). При объективном обследовании обращают на себя внимание изменения в области вульвы: покраснение, локальный отек, эксфолиация. В области входа во влагалище обнаруживаются эритема и множественные трещины.

Верификация диагноза КВВ проводится с применением лабораторных методов диагностики [6], к ним относятся:

- 1) микроскопическое исследование нативного препарата, обработанного 10% раствором КОН, окрашенного по Граму [10], в котором псевдомицелий и почкующиеся грибковые клетки становятся более заметными;
- 2) культуральный метод — позволяет идентифицировать вид возбудителя, поэтому может использоваться при рецидивирующем течении КВВ для назначения терапии с учетом резистентности некоторых видов *Candida spp.* к антимикотическим препаратам, а также для определения чувствительности выделенной культуры грибов к антимикотикам при отсут-

ствия эффекта от лечения. Данный метод считается «золотым стандартом» диагностики КВВ [10];

- 3) молекулярно-биологические методы — могут быть использованы согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов, однако они не рекомендованы Европейскими клиническими рекомендациями по ведению больных с вагинальными выделениями [11]. По-видимому, различные подходы обусловлены сверхчувствительностью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), так как положительный результат может быть получен при наличии единичных спор, не имеющих клинического значения. Учитывая важность количественного определения *Candida spp.*, в практической работе следует опираться на результаты ПЦР в реальном времени, которая позволяет определить количество копий ДНК с максимальной точностью и высокой чувствительностью.

ХРОНИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ КАНДИДОЗНЫЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ

Одной из причин развития хронического рецидивирующего КВВ (ХРКВВ) является нерациональное использование антибиотиков широкого спектра действия, особенно тетрациклинов, цефалоспоринов и ампициллинов, но следует учитывать, что не у всех женщин на фоне приема антибактериальных средств развивается ХРКВВ. Колонизационная резистентность влагалища поддерживается *Lactobacillus spp.*, содержание которых в норме составляет 10^6 – 10^9 КОЕ/мл. Лактобактерии создают кислую среду влагалища (рН 4,0–4,5) и вырабатывают бактерицидные и фунгицидные факторы, подавляющие рост патогенной микрофлоры [12]. Дрожжевую составляющую вагинального микробиома называют «микобиом», который находится в динамическом равновесии с лактобактериями. Последние сдерживают рост грибов путем анаэробного метаболизма гликогена до D-молочной кислоты и активной продукции перекиси водорода [13]. Патогенетическая роль терапии антибиотиками заключается в том, что эти препараты элиминируют *Lactobacillus spp.*, играющие основную роль в предотвращении колонизации и развития *Candida spp.* во влагалище [5].

Основными триггерами развития ХРКВВ служат нарушения в мочеполовой системе и сопутствующие системные заболевания. Женщины репродуктивного возраста недостаточно осведомлены о вреде постоянного ношения синтетического нижнего белья. По данным ряда авторов, ХРКВВ связан с развитием осложнений течения беременности, в частности с тяжелым кандидозом новорожденного, послеродовым эндометритом и самопроизвольным выкидышем на ранних сроках беременности. Считается, что в основе развития ХРКВВ во время беременности лежит изменение гормонального фона женщины. Избыточное выделение прогестерона приводит к снижению рН вагинальной жидкости, повышению содержания гликогена в тканях влагалища, который, свою очередь, является благоприятной средой для роста *Candida spp.* [5, 14].

Существует несколько теорий возникновения ХРКВВ. Согласно одной из теорий, длительная персистенция *Candida spp.* в ЖКТ может привести к инфицированию влагалища. Впервые о данной теории заговорили в 1970-х гг. В ходе клинического исследования было установлено, что

у женщин с ХРКВВ наблюдается персистенция *Candida spp.* в кишечнике. Возможно, что основным механизмом заражения является инфицирование влагалища микробами, поступающими из кишечника. Однако в части исследований не было обнаружено корреляции между развитием ХРКВВ и длительной персистенции *Candida spp.* в кишечнике. В ходе двух исследований пациентки получали нистатин перорально. Было установлено, что снижение содержания *C. albicans* в кишечнике не способствует профилактике рецидивов ХРКВВ [15]. В настоящее время аутоинфицирование половых путей *Candida spp.* через кишечник не рассматривается в качестве патогенетического. Тем не менее синдром избыточного грибкового роста в кишечнике зачастую ассоциирован с ХРКВВ в силу общих патофизиологических причин.

По другой теории основным источником заражения женщины является ее сексуальный партнер. Исследование показало, что у женщин, страдающих ХРКВВ, в 4 раза чаще половые партнеры имеют бессимптомную персистенцию *Candida spp.* [15]. Имеются данные, что фактором рецидивного течения КВВ является практика рецептивного орального секса — куннилингуса. В то же время практика анального секса не ассоциирована с КВВ [16].

Тем не менее роль сексуального партнера мало изучена. Пока нет рекомендаций, в которые были бы включены протоколы лечения полового партнера с целью профилактики рецидивов у женщины.

Опубликованы данные, согласно которым у 20–25% женщин через 30 дней после устранения клинических и лабораторных признаков инфекции *Candida spp.* обнаруживаются снова [15]. Многие авторы считают, что возникновение рецидива КВВ связано не с новым инфекционным агентом, а с хроническим течением имеющейся инфекции [15].

Предполагается, что снижение иммунореактивности при ВИЧ-инфекции и длительном приеме иммуносупрессивных препаратов может привести к развитию ХРКВВ. К распространенным причинам развития ХРКВВ относят изменение гормональной регуляции на фоне приема оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии, а также эндокринопатии (сахарный диабет, гипопаратиреоз, гипотиреоз) [5, 17]. Факторами риска развития ХРКВВ являются наследственность, ухудшение внешней среды и др.

Согласно недавно проведенному кросс-секционному исследованию протективными факторами при ВВК являются исключение потребления сладкого и использование презерватива. Вместе с тем малоподвижный образ жизни, ношение колготок, частое спринцевание влагалища, наличие более двух постоянных половых партнеров, перенесенные вагинит и выскабывание являются факторами риска КВВ [18].

Вопреки распространенному мнению, женские прокладки не нарушают вагинальную микробиоту и не провоцируют появление КВВ, бактериального вагиноза или инфекций мочевой системы [19].

Проведено исследование, которое на примере почти 1000 участниц показало, что ношение стрингов в течение 1 года не влияет на частоту развития КВВ. Тем не менее материал нижнего белья имеет значение. Так, показано, что применение любого материала, кроме хлопка, ассоциировано с КВВ [20].

Candida spp. вызывают инфекционные процессы различного рода: от поверхностного поражения слизистой

оболочки до диссеминированного течения. Помимо *C. albicans* были выделены другие представители *Candida spp.*, которые могут вызывать инфекционный процесс. К ним относятся *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* и *C. lusitanae* [21]. *C. albicans* обнаруживается в составе микробиоты полости рта и влагалища, не вызывая острой или хронической инфекции. Но при определенных обстоятельствах, например нарушении иммунологической толерантности, может возникнуть инфекционный процесс с характерной клинической симптоматикой [22].

ЛЕЧЕНИЕ КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА

Лечение ХРКВВ является обязательным, так как инфекционный процесс может привести к нарушению качества жизни женщины (когда ее беспокоят выделения из половых путей, зуд, жжение) и осложненному течению беременности. Для лечения ХРКВВ предпочтительно использовать интравагинальный способ введения препаратов. Лекарственные препараты для приема внутрь не обладают преимуществом перед местными антимикотиками при ХРКВВ [23]. Более того, при сравнении этих двух путей введения антимикотических препаратов установлено, что, несмотря на идентичную эффективность лечения при завершении курса терапии, исчезновение симптомов КВВ быстрее достигается при местном применении препаратов. Следует отметить, что длительность местной терапии всегда больше, чем при использовании таблетированных форм, в т. ч. при неосложненном остром КВВ [23].

В зарубежных руководствах упоминается, что самым частым лекарственным средством выбора для лечения ХРКВВ является флуконазол, который хорошо переносится и характеризуется невысокой стоимостью. В последние десятилетия появились сообщения о возникновении резистентности к флуконазолу, что связано с его частым применением, особенно женщинами с ХРКВВ, так как во многих протоколах лечения флуконазол указан в качестве препарата первой линии [24]. В связи с этим одной из задач дерматовенерологии и гинекологии является определение наиболее эффективного режима лечения. При этом следует учитывать кратность приема и путь введения препарата. Особенно важно определить оптимальный способ введения препарата, поскольку даже при местном применении возможны побочные эффекты — гиперемия, отечность, хроническая боль в области вульвы и влагалища [25]. На фармацевтическом рынке представлено множество антимикотиков, поэтому необходима тщательная оценка их эффективности и переносимости [26].

Одним из широко применяемых в терапии КВВ препаратов является натамицин. Натамицин менее токсичен, чем препараты азолового ряда, не туморогенен, не всасывается с поверхности слизистых оболочек, одобрен для применения на любых сроках беременности, обладает высокой чувствительностью к грибам *Candida spp.* [23].

В исследовании под руководством Е.В. Мозговой [27] был проведен сравнительный анализ эффективности лечения беременных суппозиториями, содержащими 100 мг натамицина. В исследовании приняли участие пациентки отделения патологии беременности НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта. Было показано, что назначение 6-дневного курса по 1 суппозиторию однократно в день является наиболее эффективным.

Механизм действия натамицина обеспечивается за счет взаимодействия активного вещества с эргостеролом мембраны, что приводит к гибели клетки гриба из-за осмотического шока или за счет ингибирования мембранных функций, включая ионообмен и пиноцитоз вследствие образования необратимых связей с эргостеролом [28, 29]. Натамицин рассматривается как препарат выбора для лечения заболеваний, вызванных волокнистыми (нитевидными) грибами. Полиеновые антибиотики используют для лечения кандидозов, вызванных *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Mucor spp.*, *Rhizopus spp.*, *Trichosporon spp.*, *Scedosporium spp.* и *Malassezia spp.* [28].

В течение нескольких десятилетий проводился ряд исследований, подтвердивших низкую токсичность натамицина. Так, для исследования хронической токсичности натамицин в течение длительного времени вводился перорально собакам и крысам [30]. Исследователи сделали вывод, что натамицин не обладает кумулятивным эффектом и хорошо переносится даже при очень длительном приеме (годами).

Особенностью натамицина является его высокое сродство к липидам, при этом он не способен связываться с белками. Препарат может вызвать контактную сенсибилизацию, только проявив свойства гаптена, т. е. образовав комплекс с белком, что придает иммуногенные свойства. Но натамицин не может быть гаптенем и не обладает антигенными свойствами [31]. В ретроспективных исследованиях не было зарегистрировано ни одной аллергической реакции на натамицин, в т. ч. у медицинских работников и у производственников, занимающихся изготовлением препаратов натамицина [31, 32].

В научной литературе немало внимания уделяется вопросу сочетанного поражения *Candida spp.* влагалища и кишечника. Как уже указывалось ранее, наличие грибов *Candida* в кишечнике способствует возникновению рецидивов во влагалище. В исследовании И.О. Маловой [29] на базе Центра урогенитальных инфекций ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России проводилось бактериологическое исследование мазков, взятых из заднебокового свода влагалища, и анализ копрокультур. Авторы освещают такой немаловажный вопрос, как сочетанный кандидоз с поражением влагалища и кишечника, вызванный *C. albicans* и *C. non-albicans*. В исследовании принимали участие 50 женщин репродуктивного возраста, небеременные и без отягощенного анамнеза (ВИЧ-инфекция, тяжелая соматическая патология). Возраст большинства (47) пациенток составил 20–40 лет. У каждой из них был диагностирован ХРКВВ. Помимо жалоб со стороны половой системы (зуд, жжение, иногда белые выделения без запаха) были выявлены жалобы на дисфункцию ЖКТ. У 100% пациенток не было оформленного ежедневного стула, 34 (74%) пациентки отмечали явления метеоризма, 24 (48%) — запоры и другие неспецифические симптомы поражения ЖКТ. При культуральном исследовании из влагалища у 38 (76%) пациенток были выделены *C. albicans*, у 10 (20%) — *C. krusei*, у 2 (10%) — *C. glabrata*. Из кишечника были выделены *C. albicans* у 35 (70%) пациенток, *C. krusei* у 11 (22%), *C. glabrata* у 3 (6%), *C. tropicalis* у 1 (2%). При этом у 43 (86%) женщин культуры грибов, выделенные из влагалища и кишечника, были идентичны *C. albicans* у 33 (66%) пациенток, *C. krusei* у 8 (16%), *C. glabrata* у 2 (4%). В ходе определения чувствительности к антимикотикам была отмечена

высокая восприимчивость к препарату полиенового ряда нистатину. Но при сравнительном анализе чувствительности грибов *Candida spp.* к различным концентрациям нистатина и натамицина было установлено, что для ингибирования роста грибов необходима низкая концентрация натамицина и высокая концентрация нистатина.

В нескольких исследованиях отмечали роль пробиотиков, в составе которых содержатся лактобациллы, в профилактике ХРКВВ. Так, в ходе исследования 21 женщине рекомендовалось придерживаться диеты, в составе которой были йогурты, содержащие лактобациллы. Целью этого исследования было изучение корреляции между ХРКВВ и наличием лактобацилл. Только 13 из 21 женщины вели дневник питания, однако было обнаружено, что те пациентки, которые употребляли йогурты, отметили снижение частоты обострений ХРКВВ. Авторы сделали вывод, что постоянное употребление йогуртов, в составе которых имеются лактобациллы, снижает риск кандидозной инфекции и количество рецидивов [33].

Тем не менее эти исследования имеют недостатки, наиболее значимыми из которых являются небольшая выборка, включение пациенток с неподтвержденным диагнозом ХРКВВ и отсутствие плацебо-контроля. Исследования имели разный дизайн, что не позволяет провести обобщенный анализ их результатов. Поэтому для подтверждения эффективности требуется проведение дальнейших испытаний [15].

В других исследованиях показаны многообещающие перспективы применения пробиотиков, содержащих *Lactobacillus*, для лечения и профилактики бактериального вагиноза и в гораздо меньшей степени для КВВ [34].

Необходимо принимать во внимание изменяющийся профиль чувствительности грибов к антимикотикам. Так, в период с 2008 по 2010 г. было проведено обследование 51 небеременной женщины с КВВ в возрасте от 23 до 46 лет. Всем женщинам выполняли микробиологическое обследование, по результатам которого назначали соответствующее лечение. Контрольный визит провели через 2–4 нед. с повторным обследованием. При микробиологическом исследовании было обнаружено, что подавляющее большинство штаммов грибов относились к роду *Candida* (91,7%) и только 8,3% — к роду *Rhodotorula*. В ходе исследования был проведен сравнительный анализ чувствительности изолятов дрожжевых грибов за период 2008–2010 гг. и за период 1999–2000 гг. Было установлено, что число штаммов, чувствительных к натамицину, повысилось в 3,4 раза. Изменились и средние арифметические величины чувствительности: к флуконазолу чувствительность снизилась в 1,4 раза, к клотримазолу — в 1,4 раза, к кетоконазолу — в 1,5 раза, к итраконазолу — в 1,2 раза [35].

Наиболее часто за медицинской помощью обращаются женщины с ХРКВВ. Согласно европейским клиническим рекомендациям, в таких случаях требуется культуральное подтверждение, а также исключение провоцирующих факторов: сахарного диабета, приема кортикостероидов и антибиотиков. Требуется также проведение дифференциальной диагностики с дерматитом или экземой вульвы, вестибулодинией. Далее пациенткам может быть рекомендован прием флуконазола 150 мг/сут в течение 3 дней, затем поддерживающая терапия по 150 мг/нед. за один прием на протяжении 6 мес. или по 200 мг/нед. за один прием в течение 2 мес., затем по 200 мг в 2 нед. за один прием на протяжении 2 мес., затем по 200 мг/мес. за один прием на протяжении 6 мес. [11].

В результате таких вмешательств удалось добиться клинической ремиссии заболевания у 90% пациенток в первые 6 мес. терапии и у 77% — в течение года. Значимые нежелательные явления при таком режиме лечения не были зарегистрированы [36]. Проведение поддерживающей терапии также возможно с помощью топических антимикотиков 1–2 р/нед.

Зачастую причиной вагинальных выделений является смешанная аэробно-анаэробная и грибковая инфекция. Согласно европейским клиническим рекомендациям 2018 г. одним из препаратов выбора в лечении как аэробного вагинита, так и бактериального вагиноза является топический крем клиндамицин 2% 5 г. При этом длительность терапии в первом случае варьирует от 7 до 21 дня, а во втором составляет 7 дней [15].

В связи с этим обращает на себя внимание комбинированный препарат, содержащий в однократной дозе 100 мг бутоконазола и 100 мг клиндамицина. Он может применяться при смешанных аэробно-анаэробных и грибковых вагинитах. Благодаря инновационной формуле гидрофильной кремовой основы активные вещества крема находятся на поверхности слизистой оболочки в течение 1–3 дней, что позволяет применять препарат в неосложненных случаях на протяжении 3 дней [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы свидетельствуют о том, что ХРКВВ — актуальная проблема для современной дерматовенерологии и гинекологии. У женщины, страдающей ХРКВВ, значительно ухудшается качество жизни. Поэтому методы лечения должны обеспечивать клинико-лабораторную реконвалесценцию и отсутствие рецидивов заболевания. Данные доказательной медицины свидетельствуют о тенденции к снижению чувствительности *Candida spp.* к ряду антимикотиков, формированию биопленок среди штаммов *non-albicans*. Топические противогрибковые препараты не уступают по эффективности парентеральным. При ХРКВВ может применяться поддерживающая терапия в течение 6–12 мес., которая обеспечивает надлежащий контроль за рецидивами КВВ. Данные об эффективности пробиотиков недостаточны для их включения в терапевтические схемы лечения КВВ.

Литература

1. Серов В.Н. Проблема вульвовагинального кандидоза в гинекологической практике. РМЖ. 2014;22(6):418–422.
2. Solis N.V., Park Y.N., Swidergall M. et al. *Candida albicans* White-Opaque Switching Influences Virulence but Not Mating during Oropharyngeal Candidiasis. *Infect Immun.* 2018;86(6): e00774–17. DOI: 10.1128/IAI.00774-17.
3. Галачиев О.В., Кузнецов Р.Э., Бараева А.А. и др. Вульвовагинальный кандидоз: проблема рецидивов. Вестник последипломного медицинского образования. 2017;1:51–54.
4. Тютюнник В.Л., Карапетян Т.Э., Балушкина А.А. Современные принципы профилактики и лечения вульвовагинального кандидоза. РМЖ. 2010;18(19):1186–1190.
5. Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):15–21. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.067.
6. Sobel J.D., Akins R.A. The Role of PCR in the Diagnosis of *Candida* Vulvovaginitis — a New Gold Standard? *Curr Infect Dis Rep.* 2015;17(6):488. DOI: 10.1007/s11908-015-0488-3.
7. Fukazawa E.I., Witkin S.S., Robial R. et al. Influence of recurrent vulvovaginal candidiasis on quality of life issues. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(3):647–650. DOI: 10.1007/s00404-019-05228-3.
8. Naglik J.R., Gaffen S.L., Hube B. Candidalysin: discovery and function in *Candida albicans* infections. *Curr Opin Microbiol.* 2019;52:100–109. DOI: 10.1016/j.mib.2019.06.002.
9. Borges K.R.A., Pimentel I.V., Lucena L.C.L.D.S. et al. Adhesion and biofilm formation of *Candida parapsilosis* isolated from vaginal secretions to copper intrauterine devices. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2018 Oct 22;60: e59. DOI: 10.1590/S1678-9946201860059.
10. Кубанов А.А., Серов В.Н., Малова И.О. и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальным кандидозом. М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов 2020. (Электронный ресурс). URL: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_rec/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020 (дата обращения: 12.09.2020).
11. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organization (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS.* 2018;29(13):1258–1272. DOI: 10.1177/0956462418785451.
12. Козьменко М.А., Мигачева И.В., Фирсова Т.А. и др. Современный аспект в патологии шейки матки. Вестник последипломного медицинского образования. 2012;1:23–24.
13. Rosati D., Bruno M., Jaeger M. et al. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective. *Microorganisms.* 2020;8(2):144. DOI: 10.3390/microorganisms8020144.
14. Ogouyèmi-Hounto A., Adisso S., Djama J. et al. Place des candidoses vulvo-vaginales au cours des infections génitales basses et facteurs de risque associés chez les femmes au Bénin. *J Mycol Med.* 2014;24:100–105. doi.org/10.1016/j.mycmed.2014.01.003.
15. Thain S., Tan T.-C. Evidence-Based Management of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis (Электронный ресурс). URL: <https://pdfs.semanticscholar.org/d429/ef577d57c2bffff1ebf32b60e63cb8bd2d44.pdf> (дата обращения: 25.08.2019).
16. Brown S.E., Schwartz J.A., Robinson C.K. et al. The Vaginal Microbiota and Behavioral Factors Associated With Genital *Candida albicans* Detection in Reproductive-Age Women. *Sex Transm Dis.* 2019;46(11):753–758. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001066.
17. Malazy O.T., Sharia M., Heshmat R. et al. Vulvovaginal candidiasis and its related factors in diabetic women. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007;46:399–404. DOI: 10.1016/S1028-4559(08)60010-8.
18. Zeng X., Zhang Y., Zhang T. et al. Risk Factors of Vulvovaginal Candidiasis among Women of Reproductive Age in Xi'an: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int.* 2018 Jun 7;2018:9703754. DOI: 10.1155/2018/9703754.
19. Pontes A.C., Amaral R.L., Giraldo P.C. et al. A systematic review of the effect of daily panty liner use on the vulvovaginal environment. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;127(1):1–5. DOI: 10.1016/j.ijgo.2014.06.017. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25128928.
20. Hamlin A.A., Sheeder J., Muffly T.M. Brief versus Thong Hygiene in Obstetrics and Gynecology (B-THONG): A survey study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Jun;45(6):1190–1196. DOI: 10.1111/jog.13958.
21. Szabo E.K., MacCallum D.M. The contribution of mouse models to our understanding of systemic candidiasis. *FEMS Microbiol Lett* 2011;320:1–8. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2011.02262.x.
22. Rotta I., Otuki M.F., Sanches A.C.C., Correr C.J. Efficacy of topical antifungal drugs in different dermatomycoses: a systemic review with meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58:303. DOI: 10.1590/S0104-42302012000300010.
23. Sobel J.D. Factors involved in patient choice of oral or vaginal treatment for vulvovaginal candidiasis. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:31–34. DOI: 10.2147/PPA.S38984.
24. Matheson A., Mazza D. Recurrent vulvovaginal candidiasis: A review of guideline recommendations. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2017 Apr;57(2):139–145. DOI: 10.1111/ajo.12592.
25. Мальбахова Е.Т., Арзуманян В.Г., Комиссарова Л.М. Вульвовагинальный кандидоз: видовое разнообразие и чувствительность к противогрибковым препаратам. *Акушерство и гинекология.* 2009;4:44–46.
26. Marchaim D., Lemanek L., Bhemreddy S. et al. Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis. *Obstet Gynecol.* 2012;120:1407–1014. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31827307b2.
27. Мозговая Е.В., Талалаева Н.Е., Маругина Е.А., Рыбина Е.В. Антимикотическая терапия кандидозного вульвовагинита у беременных. *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. Ч.1. Экспериментальная и клиническая репродуктология.* 2014;8(96):57–63.

28. Vandeputte P, Ferrari S, Coste A.T. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. *Int J Microbiol.* 2012;2012:713687. DOI: 10.1155/2012/713687.
29. Малова И.О., Кузнецова Ю.А. Современные особенности клинического течения урогенитального кандидоза и анализ антимикотической чувствительности грибов рода *Candida*. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015;(2):68–75.
30. Малова И.О., Петрунин Д.Д. Натамицин — противогрибковое средство класса полиеновых макролидов с необычными свойствами. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015;(3):161–184.
31. Johansen J.D., Frosch P.J., Lepoittevin J.P. et al. *Contact Dermatitis.* 5th ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2011. DOI: 10.1007/978-3-642-03827-3_11.
32. Nosbaum A., Vocanson M., Rozieres A. et al. Allergic and irritant contact dermatitis. Pathophysiology and immunological diagnosis. *Eur J Dermatol.* 2009;19(4):325–332. DOI: 10.1684/ejd.2009.0686.
33. Hilton E., Isenberg H.D., Alperstein P. et al. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. *Ann Intern Med.* 1992;116(5):353–357. DOI: 10.7326/0003-4819-116-5-353. PMID: 1736766.
34. Van de Wijgert J., Verwijs M.C. Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs. *BJOG.* 2020;127(2):287–299. DOI: 10.1111/1471-0528.15870.
35. Мальбахова Е.Т., Арзуманян В.Г., Комиссарова Л.М., Баев О.Р. Натамицин и препараты азолового ряда: клиническая и лабораторная эффективность при вульвовагинальном кандидозе у небеременных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2012;11(3):15–21.
36. Donders G., Bellen G., Bytbevier G. et al. Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Dec;199 (6):613.e1–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.06.029.
37. Ковальк В.П., Магущевская Е.В., Владимировна Е.В. Вагинальные выделения у женщин без риска инфекций, передаваемых половым путем. *Акушерство и гинекология.* 2018;12:171–176. DOI: 10.18565/aig.2018.12.171-176.
- References**
- Serov V.N. The problem of vulvovaginal candidiasis in gynecological practice. *RMJ.* 2014;22(6):418–422 (in Russ.).
 - Solis N.V., Park Y.N., Swidergall M. et al. *Candida albicans* White-Opaque Switching Influences Virulence but Not Mating during Oropharyngeal Candidiasis. *Infect Immun.* 2018;86(6): e00774–17. DOI: 10.1128/IAI.00774-17.
 - Galachiev O.V., Kuznetsov R.E., Baraeva A.A. et al. Vulvovaginal candidiasis: the problem of recurrence. *Vestnik posle diplomnogo meditsinskogo obrazovaniya.* 2017;1:51–54 (in Russ.).
 - Tyutyunnik V.L., Karapetyan T.E., Balushkina A.A. Modern principles of prevention and treatment of vulvovaginal candidiasis. *RMJ.* 2010;18(19):1186–1190 (in Russ.).
 - Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):15–21. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.067.
 - Sobel J.D., Akins R.A. The Role of PCR in the Diagnosis of *Candida* Vulvovaginitis — a New Gold Standard? *Curr Infect Dis Rep.* 2015;17(6):488. DOI: 10.1007/s11908-015-0488-3.
 - Fukazawa E.I., Witkin S.S., Robial R. et al. Influence of recurrent vulvovaginal candidiasis on quality of life issues. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(3):647–650. DOI: 10.1007/s00404-019-05228-3.
 - Naglik J.R., Gaffen S.L., Hube B. Candidalysin: discovery and function in *Candida albicans* infections. *Curr Opin Microbiol.* 2019;52:100–109. DOI: 10.1016/j.mib.2019.06.002.
 - Borges K.R.A., Pimentel I.V., Lucena L.C.L.D.S. et al. Adhesion and biofilm formation of *Candida parapsilosis* isolated from vaginal secretions to copper intrauterine devices. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2018 Oct 22;60: e59. DOI: 10.1590/S1678-9946201860059.
 - Kubanov A.A., Serov V.N., Malova I.O. et al. Federal clinical guidelines for the management of patients with urogenital candidiasis. M.: Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists 2020. (Electronic resource.) URL: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019–2020 (access date: 12.09.2020).
 - Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organization (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS.* 2018;29(13):1258–1272. DOI: 10.1177/0956462418785451.
 - Kozmenko M.A., Migacheva I.V., Firsova T.A. et al. Modern aspect in the pathology of the cervix. *Vestnik posle diplomnogo meditsinskogo obrazovaniya.* 2012;1:23–24 (in Russ.).
 - Rosati D., Bruno M., Jaeger M. et al. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective. *Microorganisms.* 2020;8(2):144. DOI: 10.3390/microorganisms8020144.
 - Ogouyemi-Hounto A., Adisso S., Djama J. et al. Place des candidoses vulvo-vaginales au cours des infections génitales basses et facteurs de risque associés chez les femmes au Bénin. *J Mycol Med.* 2014;24:100–105. doi.org/10.1016/j.mycmed.2014.01.003.
 - Thain S., Tan T.-C. Evidence-Based Management of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis (Electronic resource.) URL: <https://pdfs.semanticscholar.org/d429/ef577d57c2bfff1ebf32b60e63cb8bd2d44.pdf> (access date: 25.08.2019).
 - Brown S.E., Schwartz J.A., Robinson C.K. et al. The Vaginal Microbiota and Behavioral Factors Associated With Genital *Candida albicans* Detection in Reproductive-Age Women. *Sex Transm Dis.* 2019;46(11):753–758. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001066.
 - Malazy O.T., Sharia M., Heshmat R. et al. Vulvovaginal candidiasis and its related factors in diabetic women. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007;46:399–404. DOI: 10.1016/S1028-4559 (08) 60010-8.
 - Zeng X., Zhang Y., Zhang T. et al. Risk Factors of Vulvovaginal Candidiasis among Women of Reproductive Age in Xi'an: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int.* 2018 Jun 7;2018:9703754. DOI: 10.1155/2018/9703754.
 - Pontes A.C., Amaral R.L., Giraldo P.C. et al. A systematic review of the effect of daily panty liner use on the vulvovaginal environment. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;127(1):1–5. DOI: 10.1016/j.ijgo.2014.06.017. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25128928.
 - Hamlin A.A., Sheeder J., Muffly T.M. Brief versus Thong Hygiene in Obstetrics and Gynecology (B-THONG): A survey study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Jun;45 (6):1190–1196. DOI: 10.1111/jog.13958.
 - Szabo E.K., MacCallum D.M. The contribution of mouse models to our understanding of systemic candidiasis. *FEMS Microbiol Lett.* 2011;320:1–8. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2011.02262.x.
 - Rotta I., Otuki M.F., Sanches A.C.C., Correr C.J. Efficacy of topical antifungal drugs in different dermatomycoses: a systemic review with meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58:303. DOI: 10.1590/S0104-42302012000300010.
 - Sobel J.D. Factors involved in patient choice of oral or vaginal treatment for vulvovaginal candidiasis. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:31–34. DOI: 10.2147/PPA.S38984.
 - Matheson A., Mazza D. Recurrent vulvovaginal candidiasis: A review of guideline recommendations. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2017 Apr;57 (2):139–145. DOI: 10.1111/ajo.12592.
 - Malbakhova E.T., Arzumanyan V.G., Komissarova L.M. Vulvovaginal candidiasis: species diversity and sensitivity to antifungal drugs. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2009;(4):44–46 (in Russ.).
 - Marchaim D., Lemanek L., Bhemreddy S. et al. Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis. *Obstet Gynecol.* 2012;120:1407–1014. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31827307b2.
 - Mozgovaya E.V., Talalaeva N.E., Marugina E.A., Rybina E.V. Antimycotic therapy of vulvovaginal candidiasis in pregnant women. *Doctor.Ru. Ginekologiya Endokrinologiya. CH. I. Eksperimental'naya i klinicheskaya reproduktologiya.* 2014;8(96):57–63 (in Russ.).
 - Vandeputte P, Ferrari S, Coste A.T. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. *Int J Microbiol.* 2012;2012:713687. DOI: 10.1155/2012/713687.
 - Malova I.O., Kuznetsova Yu.A. Modern features of the clinical course of urogenital candidiasis and analysis of antimycotic sensitivity of fungi of the genus *Candida*. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2015;(2):68–75 (in Russ.).
 - Malova I.O., Petrunin D.D. Natamycin is an antifungal agent of the polyene macrolide class with unusual properties. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2015;(3):161–184 (in Russ.).
 - Johansen J.D., Frosch P.J., Lepoittevin J.P. et al. *Contact Dermatitis.* 5th ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2011. DOI: 10.1007/978-3-642-03827-3_11.

32. Nosbaum A., Vocanson M., Rozieres A. et al. Allergic and irritant contact dermatitis. Pathophysiology and immunological diagnosis. *Eur J Dermatol.* 2009;19(4):325–332. DOI: 10.1684/ejd.2009.0686.
33. Hilton E., Isenberg H.D., Alperstein P. et al. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. *Ann Intern Med.* 1992;116(5):353–357. DOI: 10.7326/0003-4819-116-5-353. PMID: 1736766.
34. Van de Wijgert J., Verwijs M.C. Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs. *BJOG.* 2020;127(2):287–299. DOI: 10.1111/1471-0528.15870.

35. Malbakhova E.T., Arzumanyan V.G., Komissarova L.M., Baev O.R. Natamycin and azole drugs: clinical and laboratory efficacy in vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2012;11(3):15–21 (in Russ.).
36. Donders G., Bellen G., Byttebier G. et al. Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Dec;199 (6):613.e1–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.06.029.
37. Kovalyk V.P., Matushevskaya E.V., Vladimirova E.V. Vaginal discharge in women without the risk of sexually transmitted infections. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;12:171–176 (in Russ.). DOI: 10.18565 / aig.2018.12.171-176.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мураков Станислав Вячеславович — д.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 115682, Россия, г. Москва, Ореховый б-р, д.28; ORCID iD 0000-0003-4330-2570.

Владимирова Елена Владимировна — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 115682, Россия, г. Москва, Ореховый б-р, д.28; ORCID iD 0000-0002-4123-4204.

Ковалык Владимир Павлович — к.м.н., доцент, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 115682, Россия, г. Москва, Ореховый б-р, д.28; ORCID iD 0000-0002-0453-2771.

Маркова Юлия Александровна — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 115682, Россия, г. Москва, Ореховый б-р, д.28; ORCID iD 0000-0002-6271-9403.

Владимиров Артем Александрович — студент ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-3943-8099.

Стромская Ульяна Андреевна — студентка, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Десятская, стр. 20; ORCID iD 0000-0002-4040-9658.

Макеева Дарья Игоревна — врач-дерматовенеролог ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко»; 109386, Россия, г. Москва, ул. Ставропольская, домовладение 23-1; ORCID iD 0000-0003-3479-1368.

Попков Сергей Александрович — д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Десятская, стр. 20; ORCID iD 0000-0003-2920-2784.

Контактная информация: Мураков Станислав Вячеславович, e-mail: dr.stanislav@list.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 10.09.2020, поступила после рецензирования 22.09.2020, принята в печать 01.10.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Stanislav V. Murakov — *Doct. of Sci. (Med.)*, associate professor of the Department of Dermatovenereology & Cosmetology, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 28, Orekhovyy blvd., Moscow, 115682, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4330-2570.

Elena V. Vladimirova — *Cand. of Sci. (Med.)*, Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology & Cosmetology, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 28, Orekhovyy blvd., Moscow, 115682, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4123-4204.

Vladimir P. Kovalyk — *Cand. of Sci. (Med.)*, Associate Professor, professor of the Department of Dermatovenereology & Cosmetology, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 28, Orekhovyy blvd., Moscow, 115682, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0453-2771.

Yuliya A. Markova — *Cand. of Sci. (Med.)*, associate professor of the Department of Dermatovenereology & Cosmetology, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 28, Orekhovyy blvd., Moscow, 115682, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6271-9403.

Artem A. Vladimirov — student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3943-8099.

Ul'ayna A. Stromskaya — student, A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4040-9658.

Dar'ya I. Makeeva — dermatovenereologist, N.A. Semashko Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 23-1, Stavropol'skaya str., Moscow, 109386, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3479-1368.

Sergey A. Popkov — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2920-2784.

Contact information: Stanislav V. Murakov, e-mail: dr.stanislav@list.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 10.09.2020, revised 22.09.2020, accepted 01.10.2020.**