

Профилактика дисбиотических и воспалительных заболеваний влагалища и вульвы после хирургической коррекции генитального пролапса и стрессового недержания мочи

И.А. Лапина[✉], Ю.Э. Доброхотова, В.В. Таранов, Т.Г. Чирвон
 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
 Минздрава России, Москва, Россия
[✉]doclapina@mail.ru

Аннотация

Нормальная влагалищная микрофлора представлена большим разнообразием микроорганизмов, поддерживающих оптимальные условия среды, препятствуя развитию инфекционно-воспалительных заболеваний вульвы и влагалища. Однако применение лекарственных препаратов, изменения гормонального фона, недержание мочи, несостоятельность мышц тазового дна могут способствовать нарушению оптимального баланса микробиоты влагалища, что приводит к развитию дисбиотических патологических процессов. Основным методом лечения стрессового недержания мочи является установка субуретральных слинговых систем, а при сочетании с цистоцеле целесообразно выполнение пластики передней стенки влагалища, что обладает высокой как анатомической, так и функциональной эффективностью. Хирургическая коррекция генитального пролапса и стрессовой формы недержания мочи требует проведения катетеризации мочевого пузыря, что еще в большей степени повышает риск возникновения дисбиотических и воспалительных заболеваний урогенитального тракта. Широкое применение антибиотикотерапии приводит к формированию резистентных штаммов микроорганизмов и не всегда реализуется в полной мере, особенно при наличии остаточной мочи в мочевом пузыре в послеоперационном периоде. Препарат Залаин в виде суппозитория обладает высокой чувствительностью в отношении грибов рода *Candida*, а применение геля Залагель Интим ассоциировано не только с противогрибковым, но и противовоспалительным действием. Комплексная терапия свечами Залаин и гелем Залагель Интим имеет высокую эффективность при лечении цитолитического, бактериального вагиноза, вульвовагинального кандидоза, а также может применяться в качестве профилактики инфекционных осложнений после корригирующих вмешательств по поводу пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи.

Ключевые слова: стрессовое недержание мочи, пролапс тазовых органов, бактериальный вагиноз, цитолитический вагиноз, кандидозный вульвовагинит.

Для цитирования: Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Таранов В.В., Чирвон Т.Г. Профилактика дисбиотических и воспалительных заболеваний влагалища и вульвы после хирургической коррекции генитального пролапса и стрессового недержания мочи. Гинекология. 2020; 22 (6): 111–114. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200547

In Aid of the Clinician

Prevention of dysbiotic and inflammatory diseases of the vagina and vulva after surgical correction of genital prolapse and stress urinary incontinence

Irina A. Lapina[✉], Julia E. Dobrokhotova, Vladislav V. Taranov, Tatiana G. Chirvon
 Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[✉]doclapina@mail.ru

Abstract

Normal vaginal microflora consists of a wide range of microorganisms that maintain optimal vaginal milieu, preventing the development of infectious and inflammatory diseases of the vulva and vagina. However, the use of drugs, changes in hormonal status, urinary incontinence and pelvic floor dysfunction can disrupt the optimal balance of the vaginal microbiota, which leads to the development of dysbiotic pathological processes. The first-line treatment for stress urinary incontinence is the installation of suburethral slings. If incontinence is combined with a cystocele, it is advisable to perform reconstructive surgery for anterior vaginal wall, which has high both anatomical and functional efficacy. Surgical correction of genital prolapse and stress urinary incontinence requires bladder catheterization, which further increases the risk for dysbiotic and inflammatory diseases of the urogenital tract. The widespread use of antibiotic therapy leads to the formation of resistant strains of microorganisms and is not always fully realized, especially in the presence of post void residual urine in the postoperative period. Vaginal Zalaïn suppositories are highly sensitive to *Candida* species, and the use of Zalagel Intim gel is associated not only with antifungal, but also anti-inflammatory effect. Complex therapy with Zalaïn suppositories and Zalagel Intim gel is highly effective in the treatment of cytolytic, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, and can also be used as the prevention of infectious complications after corrective interventions for pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence.

Key words: stress urinary incontinence, pelvic organ prolapse, bacterial vaginosis, cytolytic vaginosis, vulvovaginal candidiasis.

For citation: Lapina I.A., Dobrokhotova J.E., Taranov V.V., Chirvon T.G. Prevention of dysbiotic and inflammatory diseases of the vagina and vulva after surgical correction of genital prolapse and stress urinary incontinence. Gynecology. 2020; 22 (6): 111–114. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200547

Нормальная микробиота влагалища содержит большое количество разнообразных микроорганизмов, среди которых наибольшим представительством обладают лактобактерии (до 90–95%). Лактобациллы продуцируют пероксид водорода, что не только позволяет поддерживать оптимальную среду и pH-статус, но и повышает устойчивость к таким заболеваниям, как бактериальный, цитолитический вагиноз, к инфекциям, передаваемым половым путем [1].

Влагалищная микрофлора богата как дрожжеподобными грибами, так и аэробными и анаэробными бактериями:

Candida albicans и *non-albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Enterobacter faecalis*, *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Gardnerella*, *Prevotella bivia*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Veillonella* [2]. Однако прием лекарственных препаратов и антибиотиков, изменения гормонального фона, наличие недержания мочи и цистита, сексуальная активность могут способствовать возникновению дисбиоза влагалища [3].

Нарушение влагалищного микробиома может сопровождаться различными клиническими симптомами, оказываю-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика кандидозного вульвовагинита, бактериального и цитолитического вагиноза			
Table 1. Differential diagnosis of vulvovaginal candidiasis, bacterial and cytolytic vaginosis			
Диагностические критерии	Кандидозный вульвовагинит	Бактериальный вагиноз	Цитолитический вагиноз
Клинические симптомы	1) зуд и боль вульвы 2) диспареуния 3) выделения белые, густые	1) рыбный запах 2) выделения жидкие, серовато-белые	1) зуд вульвы 2) дизурия 3) диспареуния 4) выделения обильные, белые, густые, без запаха
Осмотр	Эритема и отек влагалища	Эритема и отек влагалища	Эритема и отек вульвы и влагалища
Вагинальный pH	<4,5	>4,5	<3,3–4,4
Результаты микроскопии	Грибы с гифами и/или псевдогифами	1) положительный тест с запахом амина 2) ключевые клетки	1) промежуточные эпителиальные клетки 2) обильное количество лактобактерий разной длины 3) признаки цитолиза (голые ядра)

щими неблагоприятное воздействие на качество жизни пациенток. Кандидозный вульвовагинит, бактериальный и цитолитический вагиноз характеризуются наличием дисбаланса компонентов микрофлоры влагалища, однако имеют различные клинические и лабораторные признаки (табл. 1) [4]. Особенности сочетанных инфекций требуют грамотного подхода при выборе оптимального метода лекарственной терапии, что особенно актуально в послеоперационном ведении пациенток с недержанием мочи и пролапсом тазовых органов (ПТО).

Генитальный пролапс и стрессовое недержание мочи

ПТО является актуальным заболеванием современного общества с частотой встречаемости до 50% среди женщин постменопаузального периода [5]. Мультифакториальность этиологических факторов и типичные проявления дисфункции тазового дна, объединяющей ПТО и недержание мочи, у пациенток пожилого возраста укладываются в понятие «гериатрический синдром», характеризующийся наличием различных форм мочевого инконтиненции, нейровегетативной симптоматики в виде приливов и повышенной слабости [6].

«Золотым стандартом» лечения стрессовой формы недержания мочи или недержания мочи при напряжении (НМПН) является установка слинговых систем, устраняющих дестабилизацию пубоуретральной связки и гипермобильность мочевого пузыря, что является основным этиопатогенетическим субстратом НМПН, особенно у женщин постменопаузального периода [7]. При наличии несостоятельности мышц тазового дна и опущения стенок влагалища могут применяться различные доступы, однако выполнение влагалищных и лапароскопических методов коррекции генитального пролапса сопряжено с меньшим риском возникновения осложнений и более ранней активизацией в послеоперационном периоде по сравнению с абдоминальным доступом [8].

Пациентки с недержанием мочи, генитальным пролапсом, особенно при наличии хронических сопутствующих заболеваний, сахарного диабета, подвержены не только дисбиотическим изменениям влагалищной микрофлоры, преимущественно за счет раздражающего воздействия мочи, но и высокому риску инфекций мочевого тракта [9]. Инфекционные осложнения мочевыводящих путей составляют около 40% госпитальных инфекций, и примерно 80% из них связаны с катетеризационными процедурами [10].

Катетерассоциированные инфекции мочевыводящих путей встречаются в ежедневной клинической практике с частотой до 7%, однако катетеризация мочевого пузыря является обязательным условием для выполнения многих гинекологических операций, в том числе при проведении хирургического лечения стрессового недержания мочи и коррекции опущения стенок влагалища [11]. Патогены, вызывающие катетерассоциированные инфекции, зачастую относятся к группе резистентных к антибиотикам широкого спектра, что требует комплексного воздействия. Внедрение алгоритмов ведения без использования антибиотиков является актуальной проблемой современной меди-

цины, это позволит снизить риск развития инфекционных осложнений мочевыводящих путей, а также уменьшить распространение антибиотикорезистентности [12].

Крупные международные сообщества, такие как RCOG, AUA, ACOG, SOGC, отмечают необходимость предоперационной антибиотикотерапии перед оперативными вмешательствами по поводу ПТО и недержания мочи [13]. Другие ассоциации, в том числе RANZCOG, отмечают отсутствие необходимости проведения антибактериальной терапии у пациенток, которым выполняются слинговые операции по поводу НМПН [14].

В международной литературе имеются сведения о применении препаратов нитрофуранового ряда в качестве послеоперационной профилактики инфекционных осложнений, однако эти данные свидетельствуют об отсутствии выраженного воздействия указанных препаратов на частоту возникновения инфекций мочевого тракта, особенно в случаях обнаружения остаточной мочи [15, 16]. Микробная пролиферация и высокая бактериальная нагрузка коррелируют с персистенцией остаточной мочи после операций по поводу НМПН, что существенно осложняет выбор оптимального метода лечения [17].

Таким образом, следует отметить, что пациентки с недержанием мочи и генитальным пролапсом относятся к группе риска по возникновению дисбиотических и инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища и вульвы, мочевыводящих путей. Проведение слинговых процедур и пластических операций влагалищным доступом требует катетеризации мочевого пузыря, что в еще большей степени повышает вероятность инфекционных осложнений.

Применение антибактериальных препаратов не позволяет в полной мере реализовать их терапевтический потенциал ввиду различных обстоятельств, особенно в случаях наличия остаточной мочи, что способствует поддержанию инфекционно-воспалительного процесса. В связи с этим актуальным вопросом современной урогинекологии является поиск оптимальных схем профилактического воздействия с целью снижения риска возникновения инфекционных осложнений мочевыводящего тракта и восстановления нормальной микрофлоры влагалища у пациенток, перенесших оперативное лечение по поводу ПТО и НМПН.

В ходе нашего исследования проводился анализ эффективности применения комплексной терапии с помощью препаратов Залаин (суппозитории вагинальные) + Залагель Интим (гель) у пациенток с генитальным пролапсом и стрессовой формой недержания мочи. В исследование включены 60 пациенток постменопаузального возраста с диагнозом «несостоятельность мышц тазового дна, опущение передней стенки влагалища с формированием цистоцеле, стрессовое недержание мочи».

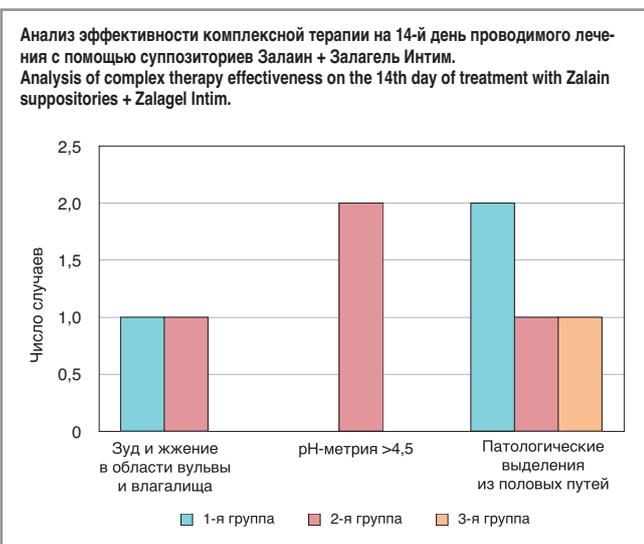
С целью установления диагноза всем пациенткам проведено комплексное обследование, включающее: физикальный осмотр и сбор анамнестических данных, проведение гинекологического осмотра в зеркалах, бимануальное влагалищно-абдоминальное исследование, микроскопия мазков из заднего свода влагалища, pH-метрия, бактериологическое исследование, исследование микрофлоры урогени-

Таблица 2. Анализ анатомической эффективности лечения в течение 6 мес наблюдения, $p < 0,05$
Table 2. Analysis of treatment anatomical effectiveness during 6 months follow up, $p < 0,05$

Точки POP-Q	До операции	Через 3 мес	Через 6 мес
Aa	-0,7±0,6	-1,9±0,5	-2,0±0,5
Ba	-0,1±0,9	-2,0±0,6	-2,1±0,6
TvI	7,4±0,8	7,4±1,0	7,3±1,1

Таблица 3. Сравнительная характеристика групп исследования на основании жалоб и данных микроскопического исследования, $p < 0,05$
Table 3. Comparative characteristics of study groups based on patient complaints and microscopic examination data, $p < 0,05$

	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=20)
Клинические симптомы	Зуд и болевой синдром, n=9 (45%) Белые, густые выделения из половых путей, n=14 (70%)	Неприятный запах из влагалища после полового акта, n=13 (65%) Серовато-белые выделения из половых путей, n=18 (90%)	Зуд вульвы и влагалища, n=8 (40%) Диспареуния, n=7 (35%) Обильные белые выделения из половых путей, n=17 (85%)
Результаты микроскопии	Грибы с гифами	Наличие ключевых клеток, нормальное количество лейкоцитов, положительный аминный тест	Промежуточные клетки, признаки цитоллиза, большое число лактобацилл



тального тракта методом полимеразной цепной реакции, цитологическое исследование мазков шейки матки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и мочевого пузыря, кашлевая проба, а также проба Вальсальвы для определения стрессового компонента недержания мочи.

Всем пациенткам произведено оперативное вмешательство в объеме передней кольпорафии и трансобтураторной уретропексии синтетической петлей. Интраоперационно во всех случаях проводилась катетеризация мочевого пузыря. На 2-е сутки послеоперационного периода производились удаление мочевого катетера и анализ наличия остаточной мочи по данным УЗИ мочевого пузыря.

Анализ анатомической эффективности проведенной хирургической коррекции цистоцеле оценивался с помощью классификационной системы Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q) в течение 6 мес (табл. 2). В результате отмечено значительное улучшение показателей, отражающих состоятельность передней стенки влагалища: через 6 мес значения точек Aa и Ba соответствовали нормальным значениям. В течение 6 мес послеоперационного наблюдения симптомы стрессового недержания мочи нивелировались у 56 (93%) пациенток, у 4 (6,7%) пациенток на 2-е сутки оперативного лечения отмечено наличие остаточной мочи по данным УЗИ мочевого пузыря, что потребовало дополнительной катетеризации мочевого катетера до 4 сут послеоперационного периода. Однако впоследствии отмечено уменьшение объема остаточной мочи, что не потребовало включения вспомогательных корригирующих методик.

В ходе проведенного обследования в послеоперационном периоде пациентки распределены на 3 группы: в

1-ю группу (n=20) вошли пациентки с подтвержденным диагнозом «вульвовагинальный кандидоз», 2-ю группу (n=20) составили пациентки с бактериальным вагинозом и 3-ю группу (n=20) – с цитолитическим вагинозом.

Анализ клинической симптоматики и результатов микроскопического исследования исследуемых групп представлен в табл. 3. Стоит отметить различия лабораторных данных микроскопии, что необходимо учитывать в ходе дифференциальной диагностики дисбиотических изменений состава микрофлоры. Также следует обратить особое внимание на результаты рН-метрии, согласно которой нормальный уровень рН соответствует состоянию цитолитического вагиноза (средние значения в пределах 3,6–4,5, $p < 0,05$), при наличии бактериального вагиноза усредненные значения рН составили $>4,6$ ($p < 0,05$).

Всем пациенткам назначено комплексное лечение с помощью препаратов Залаин (суппозитории вагинальные) + Залагель Интим (гель) по следующей схеме: 1 свеча Залаин на 2-е сутки послеоперационного периода per vaginam однократно, обработка наружных половых органов и послеоперационных швов с помощью геля Залагель Интим 2 раза в день в течение 14 дней. Действующим веществом препарата Залаин является сертаконазол, обладающий фунгистатическим и фунгицидным действием, проявляющий активность в отношении грибов рода *Candida* посредством угнетения синтеза эргостерола и увеличения проницаемости клеточной мембраны грибов. В состав Залагель Интим входит терпинен-4-ол, обладающий противовоспалительным воздействием [18].

Оценка эффективности назначенного лечения производилась в течение 2 нед на основании клинической симптоматики, данных влагалищного осмотра и лабораторных показателей (см. рисунок).

В результате проведенного лечения отмечено значительное улучшение в отношении купирования как клинической симптоматики (95%, по 19 пациенток 1 и 2-й групп, отметили нивелирование зуда и жжения в области влагалища и вульвы, 100%, 20 пациенток, 3-й группы отметили отсутствие зуда и жжения, снижение интенсивности патологических выделений из половых путей). Также в течение 2 нед проводимой терапии отмечена нормализация рН-среды влагалища до нормальных значений (3,8–4,5) в 100% случаев у пациенток 1 и 3-й групп. Примечательно, что в ходе обследования не обнаружено ни одного случая катетерассоциированной инфекции мочевыводящих путей, что обусловлено снижением длительности катетеризации мочевого пузыря (удаление на 2-е сутки послеоперационного периода) и проводимым комплексным медикаментозным лечением.

Таким образом, комплексная терапия препаратами Залаин свечи и Залагель Интим гель после хирургической коррекции генитального пролапса и стрессового недержания мочи позволяет снизить риск развития дисбиотических

изменений микрофлоры влагалища, а также инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта. При применении данной схемы лечения отмечается как значительное улучшение лабораторных показателей, в том числе нормализация pH-среды в условиях цитологического и бактериального вагиноза, так и купирование жалоб, характерных для дисбиоза влагалища, что безусловно улучшает не только послеоперационные исходы хирургического лечения, но и качество жизни каждой пациентки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Borges S, Silva J, Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 479–89.
- Прилепская В.Н., Уруймагова А.Т., Иванова А.А. Клинические и лабораторные особенности рецидивирующих вульвовагинитов и вагинозов. Возможности эффективной терапии. *Гинекология*. 2020; 22 (5): 76–80. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200361 [Prilepskaya V.N., Uruimagova A.T., Ivanova A.A. Recurrent vulvovaginitis and vaginosis. Possibilities of effective therapy. *Gynecology*. 2020; 22 (5): 76–80. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200361 (in Russian).]
- Komesu YM, Richter HE, Dinwiddie DL et al. Methodology for a vaginal and urinary microbiome study in women with mixed urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2016; 28 (5): 711–720. DOI: 10.1007/s00192-016-3165-7
- Ventolini G, Schrader C, Mitchell E. Vaginal Lactobacillosis. *J Clin Gynecol Obstet* 2014; 3 (3): 81–4. DOI: 10.14740/jcgo278e
- Abhyankar P, Uny I, Semple K et al. Women's experiences of receiving care for pelvic organ prolapse: a qualitative study. *BMC Womens Health* 2019; 19 (1): 45.
- Meyer I, Morgan SL, Markland AD et al. Pelvic floor disorder symptoms and bone strength in postmenopausal women. *Int Urogynecol J* 2020; 31: 1777–84. DOI: 10.1007/s00192-020-04254-z
- Khullar V, Anding R, Robinson D et al. Under what circumstances should stress incontinence surgery be performed at the same time as prolapse surgery? *ICI-RS 2015. Neurourol Urodyn* 2017; 36: 909–14.
- Ko KJ, Lee KS. Current surgical management of pelvic organ prolapse: Strategies for the improvement of surgical outcomes. *Investig Clin Urol* 2019; 60 (6): 413–24. DOI: 10.4111/icu.2019.60.6.413
- Rechberger E, Rechberger T, Wawrysiuk S et al. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effect of Canephron N in Comparison to Ciprofloxacin in the Prevention of Postoperative Lower Urinary Tract Infections after Midurethral Sling Surgery. *J Clin Med* 2020; 9 (11): 3391. DOI: 10.3390/jcm9113391
- Foxman B. Urinary tract infection syndromes: Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28 (1): 1–13. DOI: 10.1016/j.idc.2013.09.003
- Jonsson Funk M, Levin PJ, Wu JM. Trends in the surgical management of stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2012; 119 (4): 845–51. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31824b2e3e
- Milan PB, Ivan IM. Catheter-associated and nosocomial urinary tract infections: Antibiotic resistance and influence on commonly used antimicrobial therapy. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 461–64.
- Sanaee MS, Hutcheon JA, Larouche M et al. Urinary tract infection prevention after midurethral slings in pelvic floor reconstructive surgery: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98 (12): 1514–22. DOI: 10.1111/aogs.13661
- Prophylactic antibiotics in obstetrics and gynecology. *RANZCOG Guideline C-Gen 17*. 2011. Reviewed 2016.
- Dieter AA, Amundsen CL, Edenfield AL et al. Oral antibiotics to prevent postoperative urinary tract infection: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 96–103.
- Hampton BS, Erekson EA. Antibiotic prophylaxis for short-term postoperative transurethral foley catheter use in women. *J Pelv Med Surg* 2009; 15 (6): 427–33. DOI: 10.1097/SPV.0b013e3181b8adbc
- Caron F, Alexandre K, Pestel-Caron M et al. High bacterial titers in urine are predictive of abnormal postvoid residual urine in patients with urinary tract infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 83: 63–7.
- Mondello F, De Bernardis F, Girolamo A et al. In vivo activity of terpinen-4-ol, the main bioactive component of *Melaleuca alternifolia* Cheel (tea tree) oil against azole-susceptible and -resistant human pathogenic *Candida* species. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 158.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Лапина Ирина Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9680-4887

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Pr.Dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Таранов Владислав Витальевич – врач-аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

Чирвон Татьяна Геннадьевна – врач-аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

Irina A. Lapina – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9680-4887

Julia E. Dobrohotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Pr.Dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Vladislav V. Taranov – Postgraduate doctor, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

Tatiana G. Chirvon – Postgraduate doctor, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020