

Местный противогрибковый препарат сертаконазол: антимикотик резерва или средство первой линии эмпирической терапии вульвовагинитов?

И.Е. Фадеев✉, Т.Н. Полётова, Е.Е. Масс

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
✉iefadeev@mail.ru

Аннотация

В статье представлен обзор исследований клинической и лабораторной эффективности противогрибкового препарата сертаконазол. Сертаконазол обладает целым рядом преимуществ перед другими антимикотиками. Эффективно подавляет рост и разрушает клетки патогенных грибов рода *Candida*, в том числе и устойчивых к стандартной терапии, а также широкого спектра патогенных бактерий и трихомонад, подавляет воспаление, уменьшает зуд, не вызывает резистентности, не влияет на рост лактобацилл влагалища, используется местно, не попадая в системный кровоток, терапевтическая концентрация в эпителии сохраняется при режиме введения 1 раз в неделю. Хотя полученные лабораторные и клинические данные позволили включить сертаконазол в качестве средства выбора в рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов 2019 г. по лечению кандидоза у беременных во II–III триместре, складывается впечатление, что данный антимикотический препарат на сегодняшний день еще недооценен в клинической практике.

Ключевые слова: кандидоз, вульвовагинит, сертаконазол, Залаин.

Для цитирования: Фадеев И.Е., Полётова Т.Н., Масс Е.Е. Местный противогрибковый препарат сертаконазол: антимикотик резерва или средство первой линии эмпирической терапии вульвовагинитов? Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 73–76. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190558

Best Practice

Local antifungal drug sertaconazole: a reserve antimycotic or a first-line medication of empirical therapy for vulvovaginitis?

Igor E. Fadeev✉, Tatiana N. Poletova, Elizaveta E. Mass

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
✉iefadeev@mail.ru

Abstract

The article provides an overview of studies of a clinical and laboratory efficacy of the antifungal drug sertaconazole. Sertaconazole has a number of advantages over other antimycotics. It is effective in inhibiting growth and destroying cells of pathogenic fungi *Candida* spp., including those resistant to standard therapy, as well as a wide range of pathogenic bacteria and *Trichomonas*. It also reduces inflammation, and itching, does not cause resistance, does not affect the growth of vaginal lactobacilli, is applied topically, does not penetrate the systemic circulation, its therapeutic concentration in the epithelium is maintained with the regimen of administration once a week. Although obtained laboratory and clinical data allowed to include sertaconazole as a means of choice in the Recommendations of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists on the treatment of candidiasis in pregnant women in the II–III trimester (2019), it seems that this antimycotic drug is still underestimated in clinical practice.

Key words: candidiasis, vulvovaginitis, sertaconazole, Zalain.

For citation: Fadeev I.E., Poletova T.N., Mass E.E. Local antifungal drug sertaconazole: a reserve antimycotic or a first-line medication of empirical therapy for vulvovaginitis? Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 73–76. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190558

Введение

Вульвовагиниты, обусловленные грибковой инфекцией, были и остаются крайне распространенной проблемой. Не менее 75% женщин переносят данное заболевание хотя бы однажды в течение жизни [1–4]. Около 1/2 переболевших в разные сроки отмечают рецидивы. Упорно рецидивирующий кандидозный вульвовагинит с 4 и более обострениями в течение 1 года, казалось бы, малая часть в структуре заболевания – всего 5–10% пациенток [2, 3]. Но с учетом общей распространенности кандидоза среди женщин во всем мире даже зарегистрированные случаи осложненного рецидивирующего вульвовагинального кандидоза составляют гигантскую цифру.

Усилия врачей в случаях острого эпизода кандидозного вульвовагинита направлено, таким образом, на эрадикацию возбудителя и профилактику рецидивов. Однако стойкая эрадикация грибов часто невозможна – почти у 1/2 здоровых людей грибы рода *Candida* входят в состав нормальной микрофлоры и полному уничтожению не поддаются [5]. С учетом постоянного присутствия грибов *Candida* на коже и слизистых оболочках человека в норме основной причиной рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (ВВК) признаются прежде всего стойкие дефекты локальных защитных барьеров – иммунологического и эпителиального и сопряженные с ними нарушения

нормального биоценоза влагалища. К последнему приводят прием антибиотиков, гормональная контрацепция, длительная терапия глюкокортикоидами, цитостатиками, нарушения углеводного и жирового обмена [6, 7]. Кроме того, развитию ВВК могут способствовать современные «блага» цивилизации, к которым можно отнести ношение тесного синтетического белья, плотно облегающего тело и создающего микроклимат с повышенной влажностью и температурой [8].

Физиологическая иммуносупрессия во время беременности и связанный с ней кандидозный вульвовагинит заслуживают особого внимания. На фоне влагалищного кандидоза возрастает частота осложнений беременности. Кандидоз плода приводит к преждевременным родам и даже к внутриутробной гибели. Новорожденные подвержены кандидозу в виде локализованной инфекции, иногда в результате кандидемии, – диссеминированного поражения [9].

Со стороны возбудителя важнейшими факторами хронизации процесса являются приобретенная устойчивость к стандартной терапии доминирующего вида *Candida albicans* (редко) [10], способность патогенных грибов кандиды формировать биопленки, существенно повышая устойчивость возбудителя к терапевтическим концентрациям флуконазола [11–13], и все более широкое распростране-

ние кандидозной инфекции non-albicans: наиболее часто *Candida glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* (реже другие виды: *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. rugosa*, *C. zeylanoides*, *C. famata*), изначально резистентной к флуконазолу и производным имидазола, – первой линии средств, рекомендованных для стандартной терапии ВВК [14].

Согласно современным представлениям ВВК подразделяют на следующие клинические формы:

- Неосложненный – впервые выявленный или спорадический (менее 4 раз в год) с умеренными проявлениями вагинита, вызванный *C. albicans*, у женщин с неослабленным иммунитетом.
- Осложненный – тяжело протекающий (выраженные объективные симптомы: эритема, отек, ulcerация, трещины слизистых оболочек и кожи), или рецидивирующий (4 обострения и более в год), или вызванный non-albicans-видами грибов, или вульвовагинальный кандидоз у женщин с сахарным диабетом, иммунодефицитом (например, ВИЧ-инфекция), истощением или получающих иммуносупрессивную терапию (например, кортикостероидами) [10, 15].

Терапия ВВК не представляет трудностей только в неосложненных случаях, вызванных *C. albicans*. Несмотря на сохранение ведущей роли *C. albicans* в этиологии кандидоза (85–90% случаев), за последние 10 лет распространенность ВВК, вызванного прочими видами *Candida* (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondi*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis* и др.), увеличилась почти вдвое [14]. В настоящее время кандидоз, обусловленный видами *Candida*, отличными от *C. albicans*, многие авторы выделяют особо как non-albicans-кандидоз, подчеркивая значение проблемы [16].

Кроме того, наряду с моноинфекцией ВВК нередко может сочетаться с другой инфекционной патологией. За последнее время значительно увеличилась частота смешанных вульвовагинитов. По данным литературы, 80% больных обращаются в женскую консультацию с симптомами вульвовагинита, имеющего смешанную бактериально-грибково-трихомонадную этиологию, что осложняет диагностику и излечение заболевания [17].

В случаях осложненного рецидивирующего ВВК выбор терапии непрост и стандартные рекомендации далеко неоднозначны. Подавление возбудителя инфекции при отсутствии отрицательного воздействия на организм человека – основные требования к лекарственным препаратам. Принципы терапии различных клинических форм заболевания имеют существенные различия в способе введения лекарственных веществ, дозировке и продолжительности лечения.

В соответствии с фармакологической классификацией [18] для лечения ВВК в настоящее время используют следующие основные антимикотические препараты:

- полиенового ряда (натамицин, нистатин, леворин, амфотерицин В);
- имидазолового ряда (сертаконазол, клотримазол, кетоконазол, омоконазол, миконазол, бифоназол, гинезол и др.);
- триазолового ряда (флуконазол, итраконазол);
- прочие препараты (гризеофульвин, флуцитозин, нитрофунгин, декамин, препараты йода и др.).

Различают следующие пути введения противогрибковых средств:

- 1) системный (пероральный, внутривенный и др.);
- 2) местный (вагинальные суппозитории, таблетки и глобулы, кремы, растворы).

Для лечения острых форм заболевания обычно бывает достаточно применения антимикотических средств местного действия или однократный прием препарата per os, поскольку не последнюю роль играют удобство и кратность применения лекарственной формы. При выраженных клинических симптомах заболевания и хронических

формах ВВК часто целесообразна комбинированная терапия антимикотиками системного и местного действия.

Особого внимания в современных условиях, на наш взгляд, заслуживает антимикотик сертаконазол, представляющий собой производное бензотиафена и имидазола, выпускаемый в виде вагинальных суппозитория и крема.

Сертаконазол в терапевтических дозировках оказывает не только фунгистатическое, как большинство антимикотических препаратов, но и фунгицидное воздействие на возбудителя.

Механизм действия сертаконазола обусловлен наличием в структуре традиционного для имидазолов азолового кольца и принципиально нового соединения – бензотиафена.

Азоловая структура антимикотических препаратов препятствует синтезу эргостерина (эргостерол), одного из основных компонентов мембраны грибковой клетки, обуславливая тем самым фунгистатический эффект. Непосредственной мишенью для действия азолов является фермент С-14α-деметилаза ланостерола, участвующий в синтезе эргостерола (ему соответствует холестерин человека). Для того чтобы ингибиторы эргостеролового синтеза оказывали свое действие, необходимы их проникновение внутрь грибковой клетки, накопление в достаточной концентрации, перемещение к микросомам, на которых расположен фермент-мишень, и связь с этим ферментом.

Однако известно, что патогенные грибы формируют механизмы устойчивости к азольным соединениям: снижение концентрации препарата в клетке за счет препятствия его поступлению или, наоборот, усиленного выведения из клетки, разрушение или химическая модификация препарата на его пути к мишени, нарушенное взаимодействие с мишенью за счет ее видоизменения или исчезновения. Кроме того, существуют адаптационные механизмы, при которых количество ферментов-мишеней возрастает до такой степени, что препарата для связи с ними не хватает, а также запасные пути метаболизма [16].

Для преодоления устойчивости к азолам при разработке нового антимикотика сертаконазола в его состав введен принципиально новый компонент – бензотиафен – высоколипофильное соединение, облегчающее проникновение лекарственного препарата в эпителий. Обладающий структурным сходством с аминокислотой триптофаном бензотиафен легко встраивается в клеточную мембрану. В результате взаимодействия вещества с липидами мембраны грибов нарушается ее проницаемость. Это провоцирует разрыв плазматической мембраны грибковой клетки, приводящий к ее гибели. При этом эффект проявляется при минимальных концентрациях препарата [19].

Комбинированная химическая структура сертаконазола, таким образом, обеспечивает тройной механизм фармакологического действия в отношении грибов рода *Candida*: фунгицидный, фунгистатический и ингибирующий диморфную трансформацию (превращение колонии грибов из сапрофитной планктонной формы в потенциально инвазивную) [20]. Благодаря сочетанному механизму действия минимизируется риск развития рецидивов после применения препарата.

Спектр противомикробного действия сертаконазола чрезвычайно широк: перекрывает все виды грибов рода *Candida*; другие патогенные дрожжевые грибы – *Torulopsis*, *Trichosporon*, *Malassezia (Pityrosporum orbiculare)*; дерматофиты – *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*; филаментные грибы-оппортунисты – *Scopulariopsis*, *Altermania*, *Acremonium*, *Aspergillus*, *Fusarium*. Кроме того, в терапевтических концентрациях препарат эффективно подавляет рост грамотрицательных и грамположительных бактерий, включая анаэробные, а также простейших, особенно рода *Trichomonas*. При этом на рост защитных лактобактерий сертаконазол влияния не оказывает [19, 21, 22].

Такой широкий спектр противомикробного действия крайне выгоден в ситуациях смешанных вульвовагинитов, а также кандидозных вульвовагинитов, протекающих в виде стертых и атипических форм заболевания, обусловленных non-albicans-этиологией и грибами других родов, заболеваемость которыми в последнее время растет и достигает, по некоторым данным, 20–30% [23, 24].

В настоящее время накоплено достаточно научных данных о клинической эффективности и безопасности сертаконазола. Ранее наши собственные исследования продемонстрировали хороший эффект препарата Залаин® (сертаконазол) в терапии кандидозных и смешанных вульвовагинитов. Эффективность применения сертаконазола у 45 пациенток с острым кандидозным и смешанным вульвовагинитом с выделенной *C. albicans* в режиме 300 мг вагинально однократно либо повторно с интервалом в 7 дней составила 100% клинического излечения и 97,2% – микологического излечения через 1 мес после начала терапии [17].

Сравнительное исследование местного применения сертаконазола и эконазола, в которое были включены 369 женщин с признаками кольпита и положительными данными посева на кандиды, показало значимое преимущество сертаконазола по снижению уровня рецидива кандидозной инфекции через 1 мес после клинического и лабораторного излечения 19,8% против 32,7% лабораторного рецидива в группе эконазола [25].

По данным В.Н. Серова, обследование и лечение сертаконазолом проведено 84 пациенткам с осложненным рецидивирующим ВВК, ранее получавшим терапию различными антимикотиками: флуконазолом, клотримазолом, натамицином, кетоконазолом, миконазолом, эконазолом. В рамках исследования назначался препарат Залаин®: по 300 мг вагинально на ночь на 1 и 8-й день лечения. Все

больные были полностью комплаентны. Отличную переносимость препарата отметили 80 (95,2%) пациенток, клиническое улучшение после 1-го дня терапии – 76 (90,5%), на 9-й день все пациентки демонстрировали клиническое излечение. При контрольной микроскопии и микробиологическом исследовании на 14-й день после проведенной терапии грибы рода *Candida* при микроскопии не выявлены, в посевах – выявлены только у одной пациентки в незначительном количестве – 10^2 КОЕ/мл. На 28-й день ни микроскопическое, ни микробиологическое исследования не показали наличия дрожжеподобных грибов рода *Candida* [26].

В другом отечественном исследовании препаратом Залаин® (сертаконазол) пролечены 36 беременных на сроке 28 нед и более с острым кандидозным вульвовагинитом. Безопасность сертаконазола при беременности обусловлена отсутствием всасывания препарата в кровь и полным отсутствием системного действия при местном применении. Назначение вагинальных суппозиторий, содержащих 300 мг сертаконазола, подтвердило его стойкую клиническую эффективность не только в купировании симптоматики, но и в значительном снижении частоты инициации преждевременных родов, и в профилактике проявлений кандидоза у новорожденных [9].

Складывается впечатление, что данный антимикотический препарат недооценен в клинической практике, хотя полученные лабораторные и клинические данные позволили включить сертаконазол в качестве средства выбора в рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов 2019 г. по лечению кандидоза у беременных во II–III триместре [10].

При этом оптимальное лечение осложненного рецидивирующего кандидоза с высокой вероятностью наличия

грибов *non-albicans*, резистентных к производным имидазола и флуконазолу, согласно мнению отечественных экспертов, пока не разработано и оптимальная продолжительность его неизвестна. Средствами первой линии в последних рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов традиционно остаются полиеновые препараты (нистатин, натамицин), которые требуют ежедневного местного введения в течение не менее чем 3–6 мес в качестве поддерживающей противорецидивной терапии [10]. Очевидно, что альтернативное применение эффективного против грибов *non-albicans* сертаконазола в режиме 1 раз в неделю значительно удобнее и, соответственно, способно улучшить приверженность многомесячной поддерживающей терапии и ее результаты.

Заключение

Нам представляется рациональным с учетом механизма действия, широкого микробиологического спектра, клинической эффективности, безопасности и удобства применения вагинальной формы сертаконазола рассматривать препарат в том числе в качестве средства первой линии эмпирической терапии острого вульвовагинита до получения результатов микроскопических и микробиологических исследований или в случаях, когда проведение лабораторной диагностики по каким-то причинам невозможно.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Achkar JM, Fries BC. Candida infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 253–73.
- Fischer G. Coping with chronic vulvovaginal candidiasis. *Med Today* 2014; 15 (2): 33–40.
- Rathod SD, Bufferl PA. Highly-cited estimates of the cumulative incidence and recurrence of vulvovaginal candidiasis are inadequately documented. *BMC Womens Health* 2014; 14 (1): 43.
- Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, принципы терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Prilepskaya V.N. Vulvovaginal candidiasis: clinic, diagnosis, principles of therapy. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian).]
- Cauchie M, Desmet S, Lagrou K. Candida and its dual lifestyle as a commensal and a pathogen. *Res Microbiol* 2017; 168: 802–10.
- Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol* 2016; 42 (6): 905–27.
- Matsubara VH, Wang Y, Bandara HM et al. Probiotic lactobacilli inhibit early stages of Candida albicans biofilm development by reducing their growth, cell adhesion, and filamentation. *Appl Microbiol Biotechnol* 2016; 100 (14): 6415–26.
- Раевская О.А., Лищук О.В. Новые реалии – новые возможности. Излечение рецидивирующего и хронического кандидозного вульвовагинита. Возможно ли это? Информационный бюллетень. Под ред. В.Е.Радзинского. М.: StatusPraesens, 2019. [Raevskaya O.A., Lishchuk O.V. New realities – new opportunities. Cure of recurrent and chronic Candida vulvovaginitis. Is it possible? Newsletter. Ed. by V.E.Radzinsky. Moscow: StatusPraesens, 2019 (in Russian).]
- Кокоева Д.Н., Меджидова М.К., Ломова Н.А. и др. Профилактика преждевременных родов у беременных с вагинальным кандидозом. *Мед. совет.* 2019; 7: 8–12. [Kokoeva D.N., Medzhidova M.K., Lomova N.A. et al. Profilaktika prezhdevremennykh rodov u beremennykh s vaginal'nym kandidozom. *Med. sovet.* 2019; 7: 8–12 (in Russian).]
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2019. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract of women. Ed. 2-e, ispr. and dop. Moscow: Russian society of obstetricians and gynecologists, 2019 (in Russian).]
- Fox EP, Cowley ES, Nobile CJ et al. Anaerobic bacteria grow within Candida albicans biofilms and induce biofilm formation in suspension cultures. *Curr Biol* 2014; 24 (20): 2411–6.
- Pierce CG, Vila T, Romo JA et al. The Candida albicans biofilm matrix: composition, structure and function. *J Fungi (Basel)* 2017; 3 (1).
- Zahran KM, Agban MN, Ahmed SH et al. Patterns of Candida biofilm on intrauterine devices. *J Med Microbiol* 2015; 64 (Pt. 4): 375–81.
- Краснопольский В.И., Серова О.Ф. Клиническая эффективность орунгала при хроническом вагинальном кандидозе. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2003; 1: 30–2. [Krasnopol'skii V.I., Serova O.F. Klinicheskaya effektivnost' orungala pri khronicheskom vaginal'nom kandidoze. *Ros. vestn. akushera-ginekologa.* 2003; 1: 30–2 (in Russian).]
- Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. 2015. www.cdc.gov
- Сергеев А.Ю., Маликов В.Е., Жариков Н.Е. Этиология вагинального кандидоза и проблема устойчивости к антимикотикам. Национальная академия микологии, серия «Медицинская микология». 2001 (Вып. 4). [Sergeev A.Yu., Malikov V.E., Zharikov N.E. Etiologiya vaginal'nogo kandidoza i problema ustoichivosti k antimikotikam. Natsional'naya akademiya mikologii, seriya "Meditsinskaya mikologiya". 2001 (Vyp. 4) (in Russian).]
- Подзолкова Н.М., Никитина Т.И., Вакатова И.А. Новый противогрибковый препарат «Залаин» для лечения острого вульвовагинального кандидоза. *Consilium Medicum.* 2006; 8 (3): 37–9. [Podzolkova N.M., Nikitina T.I., Vakatova I.A. Novyi protivogribkovyi preparat "Zalain" dlia lecheniia ostrogo vul'vovaginal'nogo kandidoza. *Consilium Medicum.* 2006; 8 (3): 37–9 (in Russian).]
- Строчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Смоленск: МАКМАХ, 2007. [Strachounski L.S., Belousov Y.B., Kozlov S.N. Antibacterial therapy. Practical guide. Smolensk: MAKMAKh, 2007 (in Russian).]
- Carrillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C, Giusiano G et al. Sertaconazole: An antifungal agent for the topical treatment of superficial candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11 (4): 347–58.
- Croxall JD, Plosker GL. Sertaconazole: A review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology. *Drugs* 2009; 69 (3): 339–59.
- Patel A, Patel K, Patel Dr J. Development and evaluation of mucoadhesive vaginal tablet of sertaconazole for vaginal Candidiasis. *Int J Pharm Tech Res* 2011; 3 (4): 2175–82.
- Verma K, Bhat M, Bariya GC. A comparative study of antifungal activity of topical per vaginal application of tablet sertaconazole and clotrimazole in cases of vulvovaginal candidiasis. *Int J Health Sci Res* 2015; 5 (2): 111–5.
- Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM et al. Azole Antifungal Resistance in Candida albicans and Emerging Non-albicans Candida Species. *Front Microbiol* 2017; 7: 2173.
- Прилепская В.Н., Байрамова Г.П. Вагинальный кандидоз: этиология, клиника, диагностика, принципы терапии. *Контрацепция и здоровье.* 2002; 1: 3–8. [Prilepskaya V.N., Bairamova G.P. Vaginal'nyi kandidoz: etiologiya, klinika, diagnostika, printsipy terapii. *Kontratsepsiia i zdorov'e.* 2002; 1: 3–8 (in Russian).]
- Dellenbach P, Thomas JL, Guerin V et al. Topical treatment of vaginal candidosis with sertaconazole and econazole sustained-release suppositories. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 71 (1): 47–52.
- Серов В.Н. Проблема вульвовагинального кандидоза в гинекологической практике. *РМЖ.* 2014 (6): 418–22. [Serov V.N. Problema vul'vovaginal'nogo kandidoza v ginekologicheskoi praktike. *RMZh.* 2014 (6): 418–22 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Фадеев Игорь Евгеньевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: iefadeev@mail.ru

Полютова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Масс Елизавета Евгеньевна – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Igor E. Fadeev – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: iefadeev@mail.ru

Tatiana N. Poletova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Elizaveta E. Mass – Clinical Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019