УДК 616.5

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Задорожная Ирина Сергеевна

к. м. н., ассистент кафедры
кожных и венерических болезней

Носова Дарья Борисовна

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

Аннотация: аллергия играет важную роль в развитии рецидивирующего вульвовагинита, но часто остается недооцененной, так как не имеет патогномичных симптомов. Наиболее значимы грибковые и контактные аллергены. Причинами АВВ могут быть пищевые, инъекционные, энтеральные и ингаляционные антигены. Несмотря на широкий спектр специфических тестов, диагностика аллергического воспаления на слизистых оболочках гениталий затруднена, так как отсутствует стандартизированный алгоритм обследования пациенток с АВВ. Тщательный сбор анамнеза и клинико-лабораторное обследование с проведением высокочувствительных тестов позволят назначить адекватное лечение и добиться полного выздоровления или стойкой ремиссии у больных рецидивирующим вульвовагинитом, развившимся на фоне аллергопатологии.

Ключевые слова: аллергия, аллергический вульвовагинит, рецидивирующий вульвовагинит

ALLERGIC VULVOVAGINITIS: CLINIC, DIAGNOSTICS, TREATMENT

Zadorozhnaya Irina Sergeevna

Nosova Daria Borisovna

Abstract: allergy plays an important role in the development of recurrent vulvovaginitis, but is often underestimated because it lacks pathognomic signs. Fungal and contact allergens are the most significant contributors. Exposure to food, injection, enteral and inhalation allergens can also cause allergic vulvovaginitis.

Despite a wide range of available specific tests, the diagnosis of allergic inflammation of genital mucous membranes is difficult because there is no

standardized examination algorithm for allergic vulvovaginitis. A detailed history, clinical examination, and highly sensitive laboratory tests will make it possible to choose the correct treatment and achieve a complete cure or sustained remission in patients with recurrent vulvovaginitis and pre-existing allergy problems.

Key words: allergy, allergic vulvovaginitis, recurrent vulvovaginitis

В последние годы, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), возросло количество случаев заболеваемости аллергией (от греч. *allos* - другой и *ergon* - действие) - реакцией гиперчувствительности организма к какому-либо веществу - аллергену, запускаемой иммунными механизмами сенсibilизированных органов, тканей и клеток [1, 2]. Аллергические реакции многообразны по проявлениям и тяжести лечения, способны вовлекать различные органы и ткани организма, в том числе в области гениталий [3, с. 413-419]. При этом аллергическая реакция в одном случае является инициатором воспалительного процесса, в другом возникает на фоне существующего воспаления, в связи с нарушением барьерной функции кожи и слизистых, изменением местного иммунного ответа, способствующих проникновению аллергена. Специалисты Международного общества по изучению болезней вульвы и влагалища (ISSVD) подчеркивают, что доля аллергической патологии у пациенток, имеющих жалобы на зуд, жжение и выделения в области гениталий составляет 25-30%, при этом заболевание часто не распознается дерматологами и гинекологами, так как маскируется грибковыми, бактериальными, вирусными, травматическими поражениями половых органов [4, с. 38-44]. Большому количеству пациенток с АБВ не проводится своевременная диагностика, вследствие чего они проходят длительное и неэффективное лечение по поводу неспецифического вульвовагинита, в результате развивается хронизация процесса, усугубляется течение аллергии, формируются осложнения. Кроме того, исследованиями последних лет показано, что аллергическое воспаление вульвы и слизистой оболочки влагалища может приводить к обострению вульвовагинита любой этиологии и развитию резистентности к стандартным методам терапии [5, с.289-294]. Зуд, жжение и воспаление в области гениталий способствуют психосоциальной дезадаптации пациенток; снижению качества жизни, обусловленного нарушением сна, повседневной активности и работоспособности; сексуальной абстиненции; нарушению репродуктивной функции; длительному

наблюдению у гинекологов, дерматовенерологов, иммунологов, онкологов, врачей общей практики, невропатологов, психотерапевтов [6, с. 279-286; 7, с. 406-412]. В связи с медико-социальной значимостью заболевания, актуальность изучения его триггеров, особенностей диагностики и лечения не вызывает сомнений и представляет большой научный, практический и социальный интерес. Междисциплинарный подход к ведению пациенток позволит учитывать провоцирующие факторы, которые находятся в компетенции различных специалистов, что способствует своевременной постановке диагноза, повышению эффективности лечения и установлению ремиссии.

Ведущей проблемой АВВ является отсутствие специфических проявлений. Согласно данным ряда отечественных и зарубежных исследователей клинические симптомы АВВ, как правило, имитируют вульвовагинит любой этиологии [8, с. 33-38; 9, с.8-15]. В то же время в соответствии с клиническими рекомендациями постановка диагноза АВВ возможна только при выявлении значимых аллергенов [10]. Однако результаты исследования Corazza M. et al. показали, что лишь ¼ больных с подтвержденным диагнозом АВВ имели положительные реакции аллерготестов. Иногда диагностика АВВ бывает сложна ввиду большого количества аллергенов и перекрестных реакций. Таким образом, ряд исследователей приходят к выводу о том, что необходимо предполагать наличие генитальной аллергии в каждом случае, когда мы встречаем жалобы у пациенток на зуд, жжение, раздражение или дискомфорт в области половых путей, и рассматривать ее в качестве диагноза. А также в тех случаях, когда другая причина в виде инфекций не выявлена, отсутствует ответ на терапию или усугубляются симптомы [5, с.289-294].

Данные литературы свидетельствуют об отсутствии специфической клинической картины АВВ. При визуальном осмотре процесс на коже и слизистой наружных половых органов может быть представлен эритемой, гиперемией, катаральными проявлениями от минимальной пастозности вульвы до инфильтрации, везикулами, обширными поверхностными эрозиями, трещинами. Такая же картина может наблюдаться при кандидозном или вызванным патогенными микроорганизмами вульвовагинитах. При осмотре в зеркалах слизистая шейки матки и влагалища отечна, гиперемирована, легко травмируется, выделения обильные, реже скудные. При хронизации процесса АВВ проявляется застойным отеком,

синюшностью, лихенификацией (шелушением), трещинами, усиленным ороговением, иногда атрофией кожи, что уже в большей степени свидетельствует о длительно существующей аллергопатологии.

При изучении ряда научных статей и пособий было выяснено, что патогенез АВВ не отличается от аллергических реакций на слизистых других органов [11, с. 5-10]. В аллергическом воспалении основную роль играют эозинофилы, базофилы, нейтрофилы. Из лимфоцитов и эндотелиальных клеток высвобождаются медиаторы воспаления в результате образования комплексов аллергенов с антителами. Воздействие аллергена на сенсibilизированную слизистую оболочку или кожу сопровождается активацией клеток, которые вовлекаются в реакцию, приводя к локальному расширению сосудов, повышению их проницаемости и, как следствие, к развитию эритемы и отека. Продуцируемый клетками гистамин, воздействуя на нервные окончания, вызывает зуд и боль [12, с. 135-145]. Недавние исследования аллергических реакций на слизистой носа, глаз, легких и кожи показывают, что типичная реакция немедленного типа (ее ранняя фаза) обычно развивается вследствие поздней фазы воспалительной реакции с последующим развитием соответствующих симптомов [13, с. 918-927]. Слизистая оболочка влагалища аналогично носу, коже, легким, глазам, может быть областью проявления аллергии при различных аллергических заболеваниях. В исследованиях Bhate K. et al. и Farage M. et al. было показано, что изменения на слизистой оболочке вульвы и влагалища воспалительного характера можно рассматривать как проявление генитальной аллергии, которая возникает в результате реакции макрофагов, клеток Лангерганса, эозинофилов, лимфоцитов, плазматических и тучных клеток, находящихся в базальном слое влагалищного эпителия с их способностью мигрировать в межэпителиальные каналы и продуцировать IgG и IgA [14, с.9-19].

Среди потенциальных триггеров данного заболевания указываются местные лекарственные средства – вагинальные свечи, кремы для наружного применения; предметы интимной гигиены – прежде всего гигиенические прокладки, гели, особенно содержащие пропиленгликоль, спреи, антиперспиранты, лубриканты, презервативы; органические жидкости – слюна и эякулят [15, С. 64-72]. Спектр веществ, способных вызвать контактный АВВ, стремительно увеличивается. В последние годы приобретает актуальность использование натуральной (природной) косметики, в том числе по уходу за интимной областью. Итальянские ученые

определили, что применение средств на основе растительных экстрактов в 60% случаев являлось причиной АБВ. Полученные данные были выше результатов предыдущих наблюдательных исследований [16, С. 90-97], что может свидетельствовать как об увеличении разнообразия триггеров, так и о росте аллергии в целом. Поэтому тщательный сбор анамнеза у данной группы больных предполагает более высокую вероятность выявления триггеров и постановку правильного диагноза. Также органические жидкости могут выступать в качестве носителя аллергенных белков, способных вызвать реакцию гиперчувствительности в контексте интимной ситуации. Особое внимание уделяется диагностике латексной и посткоитальной аллергии. По данным зарубежных авторов латексная аллергия встречается у 2,5- 37,8% пациенток с вульвовагинитами [17, с. 317-320]. При сборе анамнеза производится оценка причинно-следственной связи между применением различных местных препаратов, косметических средств, а также средств интимной гигиены, половых контактов и возникновением симптомов вульвовагинита.

Кандидозный вульвовагинит, не реагирующий на адекватное противогрибковое лечение.

Согласно литературным данным, высокую значимость с точки зрения потенцирования аллергической реакции вульвы и влагалища приобретает Candida-инфекция. Исследованиями последних лет показан значительный рост случаев сенсibilизации к грибам рода Candida у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (РВБК). Результаты исследования Zheng N.N. et al. показали, что у женщин с рецидивирующим вагинитом, резистентным к стандартным методам терапии, наблюдалось увеличение таких показателей, как IgE - антител к *C. albicans*, простагландина E2 и обнаружение эозинофилов в мазке из влагалища, что доказывает роль *C. albicans* в развитии АБВ [18, с.13-16]. Работами отечественных и зарубежных исследователей показано, что грибы рода Candida могут иметь компоненты клеток, к которым может возникнуть аллергическая реакция. Данные компоненты клеток грибов рода Candida albicans способствуют развитию реакции местной гиперчувствительности, а также могут являться одним из факторов развития РВБК у пациенток. Сенсibilизация или синтез специфических IgE антител, является следствием длительного кандидозного воспаления на слизистой гениталий [19, с. 413-416]. Дрожжевые грибы рода Candida albicans могут производить эйкозаноиды, которые активируют

лейкотриены и простагландины, таким образом, регулируя иммунный ответ. В свою очередь простагландины тормозят Th-1 тип иммунного ответа, фагоцитоз, пролиферацию лимфоцитов и приводят к иммунному ответу типа Th-2, повышению эозинофилов. Weissenbacher et al. в своем исследовании показали связь между влиянием медиаторов воспаления и развитием локализованных реакций у пациенток с РВБК [20, с.59-63]. В своем исследовании они определили уровни цитокинов (IL-4, 5, 13), простагландина E2, общих IgE и специфических IgE к грибам рода *Candida*. По результатам исследования у пациенток с симптомами РВБК были повышены показатели по IL-4, что подтверждает наличие локальной иммуносупрессии. Наличие аллергического воспаления подтвердилось на основании повышения показателей простагландина E2 и специфических IgE к грибам рода *Candida*. Результаты исследования Fan et al. также указывают на повышение уровня цитокинов (IL-2, 4, 8, 13, IFN γ) у пациенток с вульвовагинальным кандидозом по сравнению с группой контроля [21, с.27-30].

В настоящее время наибольшую сложность для диагностики и лечения представляют случаи АВВ, обусловленные реакцией на аллергены, проникающими пероральным или парентеральным путем. Традиционно, большая часть специалистов ассоциирует реакцию гиперчувствительности к пищевым, энтеральным, инъекционным и ингаляционным антигенам с реакцией кожи, слизистой носа, глаз, легких, желудочно-кишечного тракта, в то время как слизистая оболочка влагалища так же может давать аналогичную реакцию. В работах современных ученых показано, что такие часто встречающиеся пищевые аллергены, как молоко, яйца, орехи, арахис, пшеница, мед, морепродукты, различные пищевые добавки, соусы, приправы, чеснок при употреблении внутрь способны вызывать аллергическую реакцию, локализованную только на вульве и во влагалище, или сочетанное поражение кожи и слизистых [22, С. 104-107]. Исследования показывают высокую частоту употребления в пищу трав, пряностей, кофе и биологически активных добавок к пище (БАД) пациентками с жалобами на зуд, жжение, выделения в области вульвы и влагалища. В недавнем обзоре литературы, основанном на анализе 12 исследований, проведенных за последние 5 лет, было показано, что более 60% женщин с жалобами на зуд, жжение, выделения в области вульвы и влагалища, обусловленные хроническим вульвовагинитом, употребляли БАДы [15, С. 64-72]. Также сообщалось, что патологический процесс может распространяться и на другие слизистые оболочки, например, желудочно-

кишечного тракта (тошнота, вздутие живота, несформированный стул), покраснение глаз объясняются возникновением иммунной реакции и в этих органах. В ретроспективном обзоре, проведенном в Нидерландах, у 53 пациентов с помощью патч-тестов было показано, что ароматизаторы и специи являются значимой причиной аллергического вульвовагинита, что составляет примерно половину соответствующих аллергенов. В частности, была отмечена сенсibilизация к мятному маслу, порошку мускатного ореха, кориандра, смеси карри и лукового порошка. Описаны наблюдения аллергической реакции при грибковой сенсibilизации на дрожжесодержащие продукты, такие как квас, пиво, сухие вина, антибиотики пенициллинового ряда. В последствии пациентам было рекомендовано ограничить контакт с выявленными аллергенами, что привело к значительному улучшению самочувствия [23, с.233-243].

Учитывая вышеуказанные данные следует, что при подозрении на АВВ для правильной и своевременной постановки диагноза, важен тщательный сбор анамнестических данных с выяснением аллергической предрасположенности, фармакологического, пищевого анамнеза, осмотр не только слизистой гениталий, но и всего кожного покрова, расспрос больного о состоянии желудочно-кишечного тракта, каких-либо реакций со стороны слизистой носа и глаз, учет факта перекрестной аллергии, при которой реакция развивается на перекрестный аллерген, который имеет общие антигенные свойства с главным аллергеном.

Согласно клиническим рекомендациям аллергологов пациенткам, у которых подозревается аллергия, рекомендуется провести как неспецифические, так и специфические методы обследования [24]. Неспецифические методы обследования пациенток с подозрением на АВВ включают в себя: осмотр, клинический анализ периферической крови, биохимический анализ крови (с определенным врачом перечнем), исследование уровня гормонов, клинический анализ мочи, микроскопическое и цитологическое исследование отделяемого урогенитального тракта (УГТ), молекулярно-генетическое исследование с целью определения микробиоценоза УГТ, копрограмма, паразитологические исследования. При подозрении на наличие АВВ рекомендуется консультация аллерголога-иммунолога. К специфическим методам обследования относятся: сбор анамнеза (аллергологического, фармакологического, пищевого), составление пищевого дневника, кожные тесты с различными аллергенами, лабораторные

исследования *in vitro*. Необходимо правильно и тщательно собирать фармакологический анамнез, так как он позволяет диагностировать лекарственную аллергию и назначить соответствующее обследование с медикаментами. Наиболее значимым в диагностике АБВ, как указывалось ранее, является сбор пищевого анамнеза. Для установления этиологии развития пищевой аллергии предлагается проведение тестирования с пищевыми аллергенами и анализ пищевого дневника [24]. Диагностика пищевой аллергии проводится с помощью ряда методов: прайк-тесты, скарификационные тесты, внутрикожные, капельные, аппликационные тесты. Прайк -тест или проба уколом (prick – укол) является основным методом кожного тестирования в аллергологической диагностике. Данный метод имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами кожного тестирования: малая травматичность, используется минимальный объем аллергенов. При невозможности использования прайк-тестов ставятся скарификационные тесты [24]. Также используются тесты *in vitro* с помощью твердофазного аллергочипа ISAC, который направлен на выявление специфических IgE-антител. Данный метод основан на технологии биочипов «Аллергочип ImmunoCAP». Он представляет собой платформу для иммунологического исследования на сенсibilизацию к более чем 100 аллергенам одновременно. Таким образом, ключевые позиции для постановки диагноза АБВ: наличие сенсibilизации к определенному аллергену (аллергологический анамнез); осмотр и обследование, которое позволяет выявить симптомы, указывающие на аллергическое заболевание; обнаружение аллерген-специфического IgE и проведение специфических кожных тестов; первичное подтверждение диагноза проводится на основании результатов кожных проб (прайк-тестов); вторым методом подтверждения диагноза может быть определение аллергенспецифических IgE в сыворотке; кожные пробы и/или IgE.

На сегодняшний день благодаря современным лабораторным методам имеется возможность для пациентов, у которых подозревается АБВ, пройти исследование сыворотки крови на аллергены — определение специфических IgE к различным видам антигенов (пищевым, бытовым, растительного, животного и химического происхождения), которое рекомендовано руководствами по ведению больных с аллергическими заболеваниями [11, 24]. Также рекомендуется изучение показателей уровня общего и специфических (*Candida albicans*) IgE в сыворотке крови методом иммуноферментного

анализа; эозинофилии в общем клиническом анализе периферической крови и влагалищных смывах.

Обязательным методом обследования пациенток с вульвовагинитами любой этиологии служит бактериологическое исследование отделяемого с поверхности вульвы. Кожные аппликационные тесты (patch-тест) с различными видами аллергенов проводятся при реакциях замедленного типа. Данные тесты являются «золотым стандартом» диагностики аллергического контактного дерматита, так как с их помощью можно установить причину развития аллергической реакции. Patch-тест – это кожный тест, который проводится нанесением тестируемого вещества на участок кожи с последующей оценкой реакции [10].

Согласно клиническим протоколам и руководствам терапия АБВ, как и любого другого аллергического заболевания, начинается с исключения контакта с выявленным аллергеном, что позволит избежать ненужного и неэффективного лечения и предупредит рецидивы заболевания [24, с.104-107]. План лечения больных с АБВ должен включать: 1) контроль триггеров; 2) уход за кожей при помощи лечебной косметики; 3) противовоспалительную терапию с использованием наружных средств; 4) системную медикаментозную терапию; 5) немедикаментозные средства воздействия.

В ряде исследований показано, что коррекция у пациентов с сенсibilизацией к грибам рода *Candida* дефицита сывороточного железа и ферритина, патологии щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта, уровня глюкозы, инсулинорезистентности способствует купированию процесса и установлению ремиссии [25, с.418-422; 26]. Кроме того, Zheng N.N., а также другие исследователи сделали заключение, что исключение потребления продуктов, содержащих грибковые антигены (дрожжи, пиво, квас, шампанское, вина, выпечку, быстрые углеводы) у пациентов с сенсibilизацией к грибам рода *Candida* способствует установлению длительной ремиссии [18, с.13-16].

Как в руководствах аллергологов, так и дерматологов, основанных на данных международных исследований с высокой степенью доказательности, препаратами выбора при лечении любых видов аллергии являются антигистаминные средства и глюкокортикостероиды.

Для лечения АБВ рекомендуется применение топических глюкокортикостероидов (тГКС). Общая стратегия применения топических глюкокортикостероидов заключается в следующем:

слабые глюкокортикостероиды назначаются при легкой степени атопического дерматита, тГКС средней силы – при состоянии средней тяжести, сильные тГКС – только при тяжелом течении заболевания;

лечение топическими глюкокортикостероидами не более 2 нед;

Согласно данным клинических рекомендаций, в случаях нетяжелого бактериального и/или грибкового инфицирования назначаются средства на основе антисептиков, препараты с антибиотиками, противогрибковыми средствами. Доказана эффективность комбинации бетаметазона с гентамицином и клотримазолом, а также комбинации гидрокортизона с неомицином и натамицином, не имеющие возрастных ограничений, хотя у детей первого года жизни их рекомендуется применять с осторожностью [10]. Относительно системной противoinфекционной фармакотерапии - ее применение зависит от этиологии и характера поражения, в случае необходимости применяются антибактериальные средства (в первую очередь цефалоспорины II–III поколений внутрь или парентерально, или макролиды), противовирусные (ацикловир), противогрибковые (флуконазол) препараты.

В работах отечественных и зарубежных авторов обоснована необходимость применения антигистаминных средств в качестве дополнения к наружному лечению в случае выраженного зуда в период обострения. Продолжительность применения препаратов первого поколения 7–10 дней. Актуальность применения дифенгидрамина, оказывающего выраженный седативный эффект, по-прежнему велика для пациентов с нарушениями сна, обусловленными выраженным зудом. Длительность применения препаратов нового поколения: лоратадина, дезлоратадина, цетиризина и дезцетиризина строго не лимитирована и устанавливается индивидуально.

Таким образом, современные научные данные демонстрируют ряд трудностей в тактике ведения пациенток с АВВ как на этапе постановки диагноза, так и на этапе обследования и назначения лечения. Разнообразие диагностических исследований не всегда гарантирует подтверждение диагноза, не соблюдение протокола лечения будет способствовать возникновению рецидивов. В связи с чем, систематизировав вышеуказанную информацию, предлагается разработать алгоритм ведения пациенток с аллергическим вульвовагинитом, особенно резистентным к проводимой терапии.

Во-первых, целесообразно определить критерии для постановки диагноза АВВ:

основные критерии: зуд, жжение, вовлечение в патологический процесс вульвы и/или слизистой влагалища, низкая эффективность стандартных методов терапии вульвовагинита;

второстепенные критерии: семейный анамнез по атопии, наличие атопии у пациентки;

дополнительные критерии (по ним можно предположить наличие АБВ): атипичный сосудистый ответ, изменения в области глаз и периорбитальной зоны.

Во-вторых, рекомендуется анкетирование и тщательный сбор аллергологического анамнеза, наличие отягощенного семейного анамнеза, атопических заболеваний. Важно провести опрос на наличие контактной аллергии, непереносимости косметических и других средств личной гигиены, материалов, способных вызвать аллергию. Женщинам с подозрением на латексную аллергию рекомендуется использование презервативов из синтетических материалов, например, полиуретана. А при реакции на эякулят партнера - защищенные половые контакты. Пациенткам, у которых подозревается АБВ, обусловленный пищевыми продуктами, рекомендуется соблюдение диеты, которая исключает главным образом продукты, в которых содержатся грибковые антигены. К ним относятся дрожжи, пиво, квас, шампанское, вина, быстрые углеводы, хлеб дрожжевой, а также соленое, острое, копчености, пряности и специи, орехи, оранжевые и красные овощи и фрукты.

В-третьих, для подтверждения наличия аллергического компонента вульвовагинита рекомендовать проведение следующих методов обследования:

клинический анализ крови (эозинофилия);

определение эозинофилов в отделяемом УГТ

исследование уровня общего и специфических (*Candida albicans*) IgE в сыворотке крови при помощи иммуноферментного анализа;

определение аллерген-специфических IgE-антител, аллергокомпонентов сыворотки крови на иммунном твердофазном аллергочипе ISAC;

исследование биохимических показателей крови (прежде всего уровня сывороточного железа, ферритина, глюкозы, инсулина);

изучение гормональных показателей функционирования щитовидной железы (Т3, Т4 свободные, ТТГ, АТ к тиреоглобулину, АТ к тиреопероксидазе);

проведение кожных тестов: аппликационный, прайк-тест, патч-тест.

В-четвертых, при получении данных за аллергию у пациенток с хроническим вульвовагинитом для оптимизации тактики их лечения рекомендована консультация аллерголога. Исключаются выявленные провоцирующие факторы. Рекомендуется применение антигистаминных препаратов, топических глюкокортикостероидов, эмолиентов.

Список литературы

1. Diepgen T.L., Ofenloch R.F., Bruze M., Bertuccio P., Cazzaniga S., Coenraads P.-J. et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br. J. Dermatol.* 2016; 174(2): 319–29.
2. Backman H., Räisänen P., Hedman L., Stridsman C., Andersson M., Lindberg A. et al. Increased prevalence of allergic asthma from 1996 to 2006 and further to 2016 — results from three population surveys. *Clin. Exp. Allergy.* 2017; 47(11): 1426–35. DOI: 10.1111/cea.12963.
3. Update of the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database based on analysis of allergen sequences // *Allergy.* – 2014. – Vol.69. - № 4. – P. 413-419.
4. Peckruhn M., Elsner P. Vulvar diseases // *Der Hautarzt. Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie und verwandte Gebiete.* – 2015. – Vol.66. - №1. – P.38-44.
5. Corazza M., Virgili A., Toni G. et al. Level of use and safety of botanical products for itching vulvar dermatosis. Are patch tests useful? // *Contact Dermatitis.* – 2016. – Vol.74. – P.289–294.
6. Beikert F.C., Langenbruch A.K., Radtke M.A. Willingness to pay and quality of life in patients with atopic dermatitis // *Archives of Dermatological Research.* – 2014. - Vol.306. - №3. - P.279-86.
7. Erturk I.E., Arican O., Omurlu I.K., Sut N. Effect of the pruritus on the quality of life: a preliminary study // *Annals of Dermatology.* – 2012. – Vol.24. №4. – P. 406-412.
8. Сухих Г.Т. Профиль экспрессии мРНК генов цитокинов в вагинальных мазках женщин репродуктивного возраста при неспецифическом вагините и бактериальном вагинозе// *Акушерство и гинекология.* – 2011. – №7(2) – С.33-38.
9. Lopez J.E. Candidiasis vulvovaginal // *British Medical Journal's Clinical Evidence.* –2015. – Vol.12 – P.8-15.

-
10. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. - М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с.
 11. Зайков С.В. Аллергические заболевания половых органов // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2011. – № 3. – С. 5-10.
 12. Jensen B.M. Measuring histamine and cytokine release from basophils and mast cells // Methods in Molecular Biology. – 2014. – Vol.1192. - P. 135-145.
 13. Guo R. et al. Increased diversity of fungal flora in the vagina of patients with recurrent vaginal candidiasis and allergic rhinitis // Microbial Ecology. –2012. – Vol. 64. - №4. – P. 918-927.
 14. Farage M.A., Maibach H.I. Morphology and physiological changes of genital skin and mucosa // Current Problems in Dermatology. - 2011. – Vol. 40. – P. 9-19.
 15. O’Gorman S.M., Torgerson R.R. Allergic contact dermatitis of the vulva // Contact Dermatitis. – 2013. –Vol.24. - №2. – P.64–72.
 16. Corazza M., Borghi A., Gallo R. et al. Topical botanically derived products: use, skinreactions, and usefulness of patch tests. Amulticentre Italian study// Contact Dermatitis. – 2014. – Vol.70. – P.90–97.
 17. Bhate K., Landeck L., Gonzalez E, et al. Genital contact dermatitis: a retrospective analysis // Contact Dermatitis. – 2010. Vol.21. - №6. – P.317-320.
 18. Zheng N.N., Liu W., Qi L.Y. A study on diversity of vaginal fungal flora in patients with recurrent vaginal candidiasis // Zhejiang Journal of Preventive Medicine. - 2012. – Vol. 24. - P.13–16.
 19. Giraldo P., von Nowaskonski A., Gomes F.A et al. Vaginal colonization by Candida in asymptomatic women with and without a history of recurrent vulvovaginal candidiasis // Obstetrics & Gynecology. – 2000. - Vol. 95. - P.413–416.
 20. Weissenbacher T.M. et al. Relationship between recurrent vulvovaginal candidosis and immune mediators in vaginal fluid // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2009. –Vol. 144. - № 1 – P. 59–63.
 21. Fan S.R. et al. Vaginal allergic response in women with vulvovaginal candidiasis // International Journal of Gynecology & Obstetrics. –2008. – Vol.101. - № 1. – P. 27-30.
 22. Niggeman B., Beyer K. Diagnostic pitfalls in food allergy in children// Allergy. – 2005. Vol.60. - P.104-107.

23. Woodruff C.M., Trivedi M.K., Botto N., et al. Allergic Contact Dermatitis of the Vulva // Contact Dermatitis. – 2018. – Vol.29. - №5. – P.233-243.

24. Jochen B., Detlef B., Werner A. Guideline contact dermatitis //Allergo Journal International. – 2014. – Vol.23. - №4. – P.126–138.

25. Серов В.Н. Проблема вульвовагинального кандидоза в гинекологической практике // Русский медицинский журнал. – 2014. - Т. 22 - № 6. - С. 418-422.

26. Ruan F., Oluwasegun O. et al. Iron at the Centre of Candida albicans Interactions // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2018. – Vol. 8. – P.185.

© И.С. Задорожная, Д.Б. Носова, 2020