

Опыт применения инулина для коррекции состояния кишечной микробиоты у пациенток, страдающих рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом

А.А. Трупакова¹, А.В. Казакова^{✉1}, А.В. Лямин¹, Г.С. Козупица², Д.В. Печкуров¹, О.И. Линева¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный университет путей сообщения», Самара, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность применения инулина для коррекции состояния кишечной микробиоты у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (ВВК).

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное сравнительное исследование с участием 79 женщин от 18 до 50 лет. Они разделены на 3 группы: основная группа – 32 пациентки, получавшие комплексное лечение биологически активной добавкой (БАД) «Бактрум», содержащей инулин, полученный из корня топинамбура сорта «Экстра», в сочетании с флуконазолом; группа сравнения – 27 пациенток, получавших в качестве лечения только флуконазол; контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин. Наблюдение за больными продолжалось в течение 12 мес. Методы исследования: посев кала на дисбактериоз, общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением содержания глюкозы, билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего белка, мочевины, креатинина, осмотр вульвы и слизистой оболочки влагалища, микроскопия вагинального мазка на микробиоту, окраска по Граму, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени с определением *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans*. В последующем всем женщинам каждые 3 мес проводили бимануальный осмотр, осмотр слизистой шейки матки и влагалища в зеркалах, отбор и исследование мазков со слизистой влагалища и шейки матки, окрашенных по Граму, тщательный опрос и сбор анамнеза. Через 12 мес повторно произведен посев кала на дисбактериоз, полученные данные проанализированы.

Результаты. Терапия ВВК в группе женщин, у которых в состав комплексного лечения входила БАД, содержащая инулин, показала большую эффективность: частота рецидивирования наблюдалась в 3 раза реже, чем при стандартной схеме лечения.

Заключение. Применение в комплексной терапии рецидивирующего ВВК БАД, содержащей инулин, полученный из корня топинамбура сорта «Экстра», позволяет значительно улучшить состояние микрофлоры желудочно-кишечного тракта и микрофлоры влагалища, предотвращает риски повторного рецидивирования и приводит к нормализации стула у пациенток.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, микробиота, желудочно-кишечный тракт, инулин, пребиотик

Для цитирования: Трупакова А.А., Казакова А.В., Лямин А.В., Козупица Г.С., Печкуров Д.В., Линева О.И. Опыт применения инулина для коррекции состояния кишечной микробиоты у пациенток, страдающих рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. Гинекология. 2023;25(4):403–409. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202390 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Experience of inulin use for correcting intestinal microbiota in patients suffering from recurrent vulvovaginal candidiasis: A prospective cohort comparative study

Anna A. Trupakova¹, Anna V. Kazakova^{✉1}, Artem V. Lymin¹, Gennadiy S. Kozupitsa², Dmitry V. Pechkurov¹, Olga I. Lineva¹

¹Samara State Medical University, Samara, Russia;

²Samara State Transport University, Samara, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of inulin for the adjustment of intestinal microflora in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis (VVC).

Materials and methods. A prospective cohort comparative study included 79 women aged 18 to 50 years. They were divided into three groups: the main group included 32 patients receiving complex treatment with a dietary supplement containing inulin derived from the "Extra" variety of Jerusalem artichoke root in combination with fluconazole; the comparison group included 27 patients receiving fluconazole only; and the control group included 20 healthy women. The patients were followed up for 12 months. Examination included stool culture for dysbiosis, complete blood count, urinalysis, blood chemistry (glucose, bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total protein, urea, creatinine), examination of the vulva and vaginal mucosa, vaginal smear microscopy for microflora, Gram staining, real-time polymerase chain reaction for *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans*. Subsequently, all subjects every three months underwent a bimanual examination, speculum examination of the cervical mucosa and vagina, Gram staining of vaginal mucosa and cervix swabs, a thorough interview, and history taking. At 12 months, stool was cultured for dysbiosis again, and the data were analyzed.

Results. The VVC therapy in the group of inulin-containing dietary supplement was more effective: the recurrence rate was 3 times lower than with the standard treatment regimen.

Conclusion. The use of dietary supplement containing inulin derived from the "Extra" variety of Jerusalem artichoke root in complex therapy for recurrent VVC can significantly improve the gut and vagina microflora condition and prevent the recurrence and normalization of stool in patients.

Keywords: vulvovaginal candidiasis, microflora, gastrointestinal tract, inulin, prebiotic

For citation: Trupakova AA, Kazakova AV, Lymin AV, Kozupitsa GS, Pechkurov DV, Lineva OI. Experience of inulin use for correcting intestinal microbiota in patients suffering from recurrent vulvovaginal candidiasis: A prospective cohort comparative study. Gynecology. 2023;25(4):403–409. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202390

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Казакова Анна Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: anantru@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8013-3895

[✉]Anna V. Kazakova – D. (Sci.) Med., Prof., Samara State Medical University. E-mail: anantru@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8013-3895

Введение

Микробиота кишечника играет важную роль в формировании здоровья всего организма. Известно, что микроорганизмы, живущие в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), оказывают огромное влияние на жизнедеятельность влагалищной микрофлоры. В настоящее время существует большое количество научных работ, доказывающих тесную взаимосвязь между состоянием микрофлоры кишечника и микробиотой влагалища [1–4]. Нарушение гомеостаза микрофлоры кишечника может быть связано как с заболеваниями кишечника (синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, глютеновая энтеропатия), так и с внекишечной патологией (метаболический синдром, прием антибактериальных препаратов, стресс и др.).

По мнению многих зарубежных и отечественных авторов, для нормального функционирования кишечника необходимы пребиотики [5–9]. Одним из хорошо растворимых неперевариваемых пребиотиков является инулин, представляющий собой смесь олиго- и полисахаридов. В толстой кишке инулин утилизируется лакто- и бифидобактериями, стимулируя их рост и уменьшая воспалительные процессы. Восстанавливая микробиоту ЖКТ, инулин опосредованно улучшает состояние микробиоты влагалища [10–15]. На данный момент мало исследований, которые бы оценивали эффективность применения пребиотиков у женщин с гинекологической патологией. Это подчеркивает актуальность выбранной темы и роль комPLEMENTАРНОЙ ТЕРАПИИ у пациенток, страдающих рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (РВВК).

Цель исследования – оценить эффективность применения инулина для коррекции состояния кишечной микрофлоры у пациенток с РВВК.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В период с октября 2019 по ноябрь 2020 г. проведено проспективное когортное сравнительное исследование с участием 79 женщин от 18 до 50 лет, проходивших профилактический осмотр и лечение кандидоза вульвы и влагалища в ООО «Клиника Евразия» (Самара).

Критерии включения и исключения. *Критерии включения в основную группу и группу сравнения:* возраст от 18 до 50 лет включительно, наличие жалоб на РВВК в течение последних 3 лет, *Candida albicans*, выявленная методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ), наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу: полное соматическое и гинекологическое здоровье, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: менопаузальный период, сахарный диабет, наличие инфекций, передаваемых половым путем, беременность, острые воспалительные заболевания на момент осмотра, применение антибактериальных препаратов за 1 мес до обследования, сопутствующая тяжелая экстрагенитальная патология, отказ от участия в исследовании.

Распределение по группам. Все пациентки разделены на 3 группы путем рандомизации. Основную группу составили 32 женщины, которым проведено лечение биологически активной добавкой (БАД), содержащей инулин, полученный из корня топинамбура сорта «Экстра», в течение 3 мес (по 1 таблетке 3 раза в сутки) в сочетании с флуконазолом (в дозе 150 мг трехкратно каждые 72 ч). В группу сравнения вошли 27 пациенток, получавших в качестве лечения только флуконазол (в дозе 150 мг трехкратно каждые 72 ч). Группу контроля составили 20 практически здоровых женщин.

Методы исследования. У всех женщин проведен сбор жалоб, анамнеза, осмотр вульвы и слизистой оболочки влагалища, осуществлена микроскопия мазков, окрашенных по Граму, проведена ПЦР-РВ с определением *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Trihomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *C. albicans*, выполнено микробиологическое исследование кала. Наблюдение за пациентками основной группы и группы сравнения проводили в течение 12 мес (табл. 1). На 1 и 2-м визитах собран анамнез, проведены антропометрическое, физикальное, бимануальное исследования и проанализированы жалобы. Каждые 3 мес на 3, 4 и 5-м визитах пациенткам проводили контрольные осмотры, тщательный опрос, сбор жалоб и отбор мазка с дальнейшей микроскопией по Граму; на последнем, 5-м визите через 12 мес у больных повторно проведено микробиологическое исследование кала. После лечения в основной группе обследована 21 женщина, в группе сравнения – 9 женщин. Разница в числе обследованных женщин до и после лечения объясняется их переездом в другие регионы и/или отсутствием в городе на момент отбора анализов в связи с отпуском. В период проведения исследования со всеми пациентками поддерживалась дистанционная связь в формате телемедицины.

Этические аспекты. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО СамГМУ, протокол №242 от 15.12.2021. Все участницы исследования подписали добровольное информированное согласие на лечение и участие в исследовании. Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали

Трупакова Анна Андреевна – врач – акушер-гинеколог, соискатель каф. акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: anantru@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2108-6053

Лямин Артем Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, дир. научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: avlyamin@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5905-1895

Козупица Геннадий Степанович – д-р биол. наук, проф. каф. физического воспитания и спорта ФГБОУ ВО СамГУПС. E-mail: g-kozupitsa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6917-2586

Печкуров Дмитрий Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских болезней ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: dmpechkurov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5869-2893

Линева Ольга Игоревна – д-р мед. наук, проф., почетный проф. каф. акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО СамГМУ, засл. врач РФ. ORCID: 0000-0003-4170-2167

Anna A. Trupakova – Gynecologist, Samara State Medical University. E-mail: anantru@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2108-6053

Artem V. Lyamin – D. Sci. (Med.), Samara State Medical University. E-mail: avlyamin@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5905-1895

Gennadiy S. Kozupitsa – D. Sci. (Biol.), Samara State Transport University. E-mail: g-kozupitsa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6917-2586

Dmitry V. Pechkurov – D. (Sci.) Med., Prof., Samara State Medical University. E-mail: dmpechkurov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5869-2893

Olga I. Lineva – D. (Sci.) Med., Prof., Samara State Medical University. ORCID: 0000-0003-4170-2167

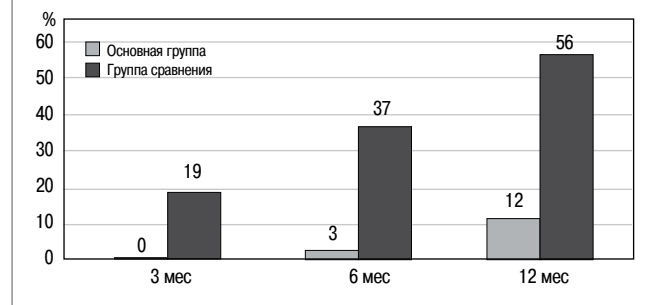
Таблица 1. Краткий протокол обследования женщин, участвовавших в исследовании

Table 1. Brief examination protocol for the women participating in the study

Методы обследования	Визит 0 (до лечения)	Визит 1 (через 3–5 дней)		Визит 2 (через 10 дней)		Визит 3 (через 3 мес)		Визит 4 (через 6 мес)		Визит 5 (через 12 мес)	
	Основная, сравнения, контрольная группы (n=79)	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=27)	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=27)	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=27)	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=27)	Основная группа (n=21)	Группа сравнения (n=9)
Клиническая беседа (анкетирование)	+										
Подписание добровольного информированного согласия на медицинское вмешательство и участие в исследовании	+										
Оценка критериев включения/исключения	+										
Оценка жалоб, анамнеза пациенток	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Физикальное, антропометрическое и бимануальное исследования	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Отбор мазков с дальнейшей микроскопией по Граму	+					+	+	+	+	+	+
ПЦР-РВ с определением <i>M. hominis</i> , <i>U. parvum</i> , <i>T. vaginalis</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>C. albicans</i>	+										
Микробиологическое исследование кала	+									+	+
Анализ результатов лечения		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Рис. 1. Частота возникновения клинических проявлений ВВК у обследованных пациенток.

Fig. 1. The frequency of vulvovaginal candidiasis clinical manifestations in the study patients.



этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям и сопоставимым нормам этики.

Статистическая обработка данных. Результаты исследования анализировали с применением дескриптивной статистики. Перед применением статистического исследования проверяли, подчиняется ли выборка гауссовскому закону распределения. Определяли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ – мера разброса в наборе числовых данных; показывает, насколько далеко от среднего арифметического находятся точки данных; σ также можно назвать мерой центральной тенденции: чем меньше стандартное отклонение, тем более «сгруппированы» данные). Фиксировали количество случаев, включенных в анализ, в анализируемой выборке (n). Статистические гипотезы проверяли при помощи t -критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

На I этапе исследования анализировали эффективность лечения ВВК в основной группе и группе сравнения (рис. 1). Так, на 1-м визите, на 3–5-е сутки от начала лечения, все пациентки почувствовали улучшение состояния: умень-

шились жалобы и выделения из наружных половых путей. На 2-м визите через 10 дней после начала лечения клинические проявления заболевания у всех пролеченных женщин отсутствовали.

На 3-м визите через 3 мес после лечения при исследовании клинических проявлений у 5 (18,5%) из 27 женщин группы сравнения выявлены жалобы на эпизоды зуда и жжения наружных половых органов, а также наличие обильных густых выделений белесоватого цвета. В гинекологических мазках, окрашенных по Граму, у 1 (3,7%) больной выявлены нити мицелия, без клинических проявлений. В основной группе женщины жалоб не предъявляли.

На 4-м визите через 6 мес после проведенного лечения 10 (37%) женщин группы сравнения отмечали жалобы на выделения и зуд; по лабораторным данным в гинекологических мазках, окрашенных по Граму, у 2 (7,4%) пациенток выявлены нити мицелия. В основной группе только 1 (3,1%) женщина жаловалась на зуд и жжение в области наружных половых органов, у 2 (6,25%) больных этой группы в мазках, окрашенных по Граму, выявлены нити мицелия, но без клинической картины, характерной для ВВК.

На 5-м визите через 12 мес после лечения у 15 (55,6%) женщин группы сравнения отмечались жалобы на выделения и зуд с подтверждением диагноза ВВК методом микроскопии.

В основной группе только у 4 (12,5%) больных клинически и лабораторно подтвердился диагноз ВВК (см. рис. 1). Определена частота возникновения проявлений кандидозности у пациенток основной группы и группы сравнения (рис. 2).

На II этапе исследования проанализирована динамика количественной оценки содержания кишечной микрофлоры у пациенток до и после лечения (табл. 2). Результаты показали, что содержание лактобактерий после лечения статистически значимо не изменилось по сравнению с исходными данными.

Что касается других показателей кишечной микрофлоры, то их изменения в большинстве случаев были значимыми, однако вектор этих изменений не всегда был однонаправленным. Так, содержание бифидобактерий после лечения в ос-

Таблица 2. Динамика количественной оценки содержания кишечной микрофлоры у обследованных пациенток до и после лечения
Table 2. The change of the gut microflora content in the study patients before and after the treatment

Кишечная микробиота, Ig КОЕ/1 г	Группа	До лечения	После лечения	n	t	p
		M±σ	M±σ			
Лактобактерии	Основная	6,80±1,47	7,28±0,64	21	-1,36	0,188
	Сравнения	5,77±0,83	5,55±0,52	9	0,68	0,512
Бифидобактерии	Основная	8,42±1,77	9,48±0,92	21	2,276	0,034
	Сравнения	8,89±1,45	7,33±0,71	9	3,27	0,011
Клостридии	Основная	4,52±1,60	2,00±1,30	21	5,96	0,000
	Сравнения	4,11±0,78	5,00±0,87	9	0,87	0,121
<i>E. coli</i> типичные	Основная	5,95±1,28	7,28±0,71	21	3,62	0,002
	Сравнения	5,78±0,44	6,11±0,60	9	-1,41	0,195
<i>E. coli</i> лактозонегативные	Основная	5,38±1,07	2,81±0,93	21	7,10	0,000
	Сравнения	5,56±0,53	3,88±0,78	9	4,08	0,003
Другие условно-патогенные энтеробактерии	Основная	3,86±1,20	0,38±0,50	21	12,0	0,000
	Сравнения	5,55±0,88	0,11±0,33	9	18,5	0,000
<i>Proteus</i> spp.	Основная	1,10±1,13	0,00	21	4,41	0,000
	Сравнения	1,44±0,88	0,00	9	4,91	0,001
Энтерококки	Основная	6,43±2,48	4,90±1,18	21	2,34	0,029
	Сравнения	5,89±1,54	5,00±0,87	9	1,83	0,103
Грибы <i>Candida</i>	Основная	5,05±1,16	2,24±0,94	21	8,37	0,000
	Сравнения	3,56±0,73	1,78±0,44	9	8,00	0,000

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: n – число обследованных пациенток, t – отношение отклонения оценочного значения параметра от его гипотетического значения к его стандартной ошибке, p – уровень статистической значимости.

новой группе статистически значимо увеличилось на 11,8% по сравнению с исходным. В то же время в группе сравнения их содержание значимо уменьшилось на 21,3%. При этом содержание клостридий в основной группе более чем в 2 раза уменьшилось по сравнению с исходным. Содержание *E. coli* типичных в группе сравнения также не изменилось, а в основной группе статистически значимо увеличилось на 18,3%.

Во всех остальных случаях после лечения величины переменных статистически значимо уменьшились по сравнению с исходными данными. Так, в основной группе количество «других условно-патогенных энтеробактерий» снизилось в 10,2 раза, энтерококков – на 31,2%, грибов рода *Candida* – в 2 раза. В группе сравнения содержание «другие условно патогенные энтеробактерии» уменьшилось в 50,5 раза, энтерококков – на 17,8%, грибов рода *Candida* – вдвое.

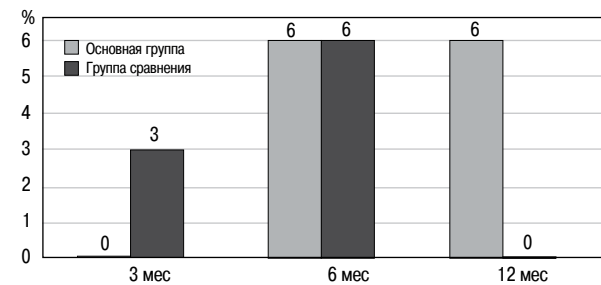
В табл. 3 представлены результаты сравнительного анализа показателей кишечной микрофлоры у обследованных пациенток через 12 мес после лечения с таковыми у женщин контрольной группы.

Сравнительный анализ показал, что средние значения показателей «лактобактерии», «бифидобактерии», «*E. coli* типичные», «*E. coli* лактозонегативные» у пациенток основной группы не отличались от таковых у здоровых женщин. В то же время содержание клостридий у них статистически значимо (в 2 раза) превышало таковые в контрольной группе, а *E. coli* лактозонегативных – в 2 раза. Значения «другие условно-патогенные энтеробактерии» в основной группе достигли уровня контрольной.

Из представленного анализа следует, что только по одному показателю (*E. coli* лактозонегативные) средние значения у пациенток группы сравнения значимо не различались с таковыми у здоровых женщин. Содержание бифидобактерий, лактобактерий и *E. coli* типичных было на 20,8, 24,9 и 18,0% меньше по сравнению с таковыми в контрольной группе. Содержание «другие условно-патогенные энтеробактерии» как и в основной группе, так и в группе сравнения приблизилось

Рис. 2. Частота возникновения кандидоносительства у обследованных пациенток.

Fig. 2. The incidence of candidiasis in the study patients.



к минимальным величинам, однако не достигло значений контрольной группы, в которой их уровень был равен нулю. При этом содержание клостридий в группе сравнения оказалось в 5 раз больше, чем в контрольной.

На рис. 3 визуализированы градиенты (характеристика, показывающая направление наискорейшего возрастания величины) показателей кишечной микрофлоры у всех участниц исследования. Для сопоставимости шкал величины градиентов подвергнуты логарифмированию с целью упрощения и получения более точных данных при проведении статистического анализа.

Таким образом, через 12 мес у женщин, в состав комплексного лечения РВВК которых входили флуконазол и инулин (БАД «Бактрум»), статистически значимо изменились следующие показатели кишечной микрофлоры по сравнению с исходными данными: количество бифидобактерий увеличилось на 11,8%, *E. coli* типичных – на 18,3%; количество клостридий уменьшилось в 2 раза, энтерококков – на 31,2%, других условно-патогенных энтеробактерий – в 10,2 раза, грибов рода *Candida* – в 2 раза. Женщины, не получавшие

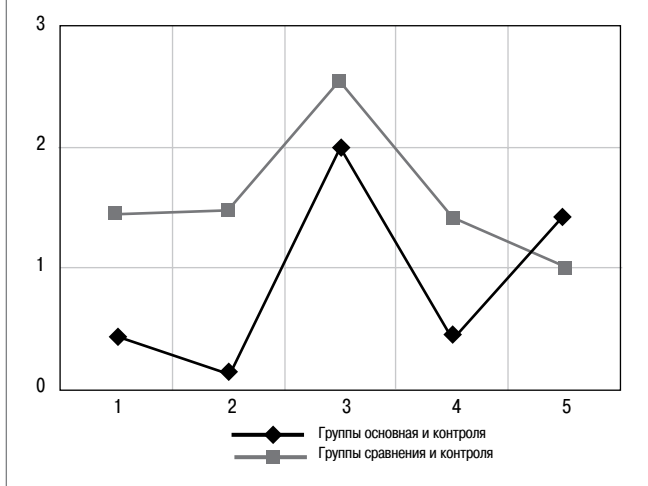
Таблица 3. Результаты сравнительного анализа показателей кишечной микрофлоры пациенток основной группы и группы сравнения через 12 мес после лечения с женщинами контрольной группы

Table 3. Results of the comparative analysis of the gut microflora of patients of the main and comparison groups at 12 months after treatment with control group patients

Кишечная микробиота, lg КОЕ/1 г	Группа	M±σ	n	t	p
<i>Группы основная и контрольная</i>					
Лактобактерии	Основная	7,29±0,64	21	-0,63	0,531
	Контрольная	7,40±0,5	20		
Бифидобактерии	Основная	9,47±0,93	21	0,90	0,371
	Контрольная	9,25±0,64	20		
Клостридии	Основная	2,00±1,30	21	2,72	0,001
	Контрольная	1,00±1,03	20		
<i>E. coli</i> типичные	Основная	7,29±0,71	21	-0,84	0,405
	Контрольная	7,45±0,51	20		
<i>E. coli</i> лактозонегативные	Основная	2,81±0,92	21	-2,28	0,028
	Контрольная	3,55±1,16	20		
Другие условно-патогенные энтеробактерии	Основная	0,38±0,01	21	-	-
	Контрольная	0,00	20		
<i>Группы сравнения и контрольная</i>					
Лактобактерии	Сравнения	5,56±0,53	9	-9,01	0,000
	Контрольная	7,40±0,50	20		
Бифидобактерии	Сравнения	7,33±0,71	9	-7,24	0,000
	Контрольная	9,25±0,64	20		
Клостридии	Сравнения	5,00±0,87	9	10,15	0,000
	Контрольная	1,00±1,03	20		
<i>E. coli</i> типичные	Сравнения	6,11±0,60	9	-6,19	0,000
	Контрольная	7,45±0,51	20		
<i>E. coli</i> лактозонегативные	Сравнения	3,89±0,78	9	0,80	0,429
	Контрольная	3,55±1,16	20		
Другие условно-патогенные энтеробактерии	Сравнения	0,11±0,33	9	-	-
	Контрольная	0,00	20		

Рис. 3. Сравнение градиентов показателей кишечной микрофлоры у пациенток основной группы и группы сравнения со здоровыми женщинами: 1 – бифидобактерии; 2 – лактобактерии; 3 – клостридии; 4 – *E. coli* типичные; 5 – *E. coli* лактозонегативные; по оси Y – средние значения логарифмов величин изучаемых показателей.

Fig. 3. Comparison of gut microflora gradients in patients of the main and comparison groups vs healthy women: 1 – *Bifidobacterium* spp.; 2 – *Lactobacterium* spp.; 3 – *Clostridium* spp.; 4 – typical *E. coli*; 5 – lactose-negative *E. coli*; the Y axis – average values of the studied indicators' logarithms.



инулин в составе комплексного лечения, показали следующие данные: содержание бифидобактерий уменьшилось на 21,3%, других условно-патогенных энтеробактерий – в 50,5 раза, энтерококков – на 17,8%, грибов рода *Candida* – в 2 раза. Количество *E. coli* типичных и клостридий статистически значимо не изменилось.

Сравнение показателей кишечной микрофлоры через 12 мес наблюдения за пациентками основной группы и группы сравнения со здоровыми женщинами позволило выявить, что комплексное лечение РВБК противогрибковым препаратом в сочетании с инулином более эффективно по сравнению с основным лечением противогрибковым препаратом в соответствии с протоколами лечения.

Терапия ВВК в группе женщин, у которых в состав комплексного лечения входила БАД, содержащая инулин, полученный из корня топинамбура, показала более высокую эффективность, частота рецидивирования наблюдалась в 3 раза реже, чем при стандартной схеме лечения.

Обсуждение

Актуальность проблемы хронического РВБК связана с частым осложнением воспалительного процесса в области наружных половых органов (не менее 4 раз в год), развитием множественных осложнений, формированием устойчивости грибов рода *Candida* к антимикотическим препаратам. Активизация новых видов возбудителей, повышение уровня резистентности к противогрибковым препаратам у *Candida* spp., невозможность проведения в отдельных случаях местного лечения ВВК требуют пересмотра подходов к лечению кандидоза.

В исследовании, проведенном И.О. Маловой и Ю.А. Кузнецовой в 2018 г. на базе ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», выявлено, что особенностью РВБК является отсутствие выраженного островоспалительного компонента со стороны слизистой влагалища; обращали на себя внимание жалобы пациенток со стороны ЖКТ: снижение аппетита – у 16 (32%), наличие флатуленции (повышенного газообразования) – у 37 (74%), абдоминального дискомфорта, метеоризма – у 34 (68%), частых запоров от 2 до 5 дней – у 24 (48%), напротив, наличие кашицеобразного стула до 2–3 раз в сутки – у 26 (52%). В данном исследовании не анализировалась микробиологическая характеристика биоценоза кишечника [16]. В проведенном нами анализе средние значения показателей «бифидобактерии», «лактобактерии», «*E. coli* типичные», «*E. coli* лактозонегативные», «другие условно патогенные энтеробактерии» после лечения у пациенток основной группы не отличались от таковых у здоровых женщин. В то же время содержание клостридий у них статистически значимо (в 2 раза) превышало таковые в контрольной группе, а *E. coli* лактозонегативных – в 2 раза. Эти маркеры можно использовать как скрининговые методики у женщин с факторами риска РВБК.

В исследовании, проведенном в США R. Russo с соавт., для лечения сложных форм ВБК и РВБК применялась смесь лактобактерий в сочетании с лактоферрином. Лечение с использованием данных препаратов оказалось безопасным и эффективным адьювантным подходом для значительного уменьшения симптомов и рецидивов ВБК и по эффективности не уступало стандартному применению флуконазола [17].

В группе женщин с РВБК нами впервые в качестве комбинированной терапии наряду со стандартной схемой назначения флуконазола применен инулин в составе БАД. Согласно сравнительному статистическому анализу пациентки, принимавшие инулин в составе БАД, в 3 раза реже имели рецидив ВБК за последние 12 мес. У женщин, в состав комплексного лечения РВБК которых входили флуконазол и инулин, статистически значимо по сравнению с женщинами, получавшими только флуконазол, увеличилось количество бифидобактерий и *E. coli*. Содержание клостридий уменьшилось в 2 раза, энтерококков – на 1/3, других условно-патогенных энтеробактерий стало меньше в 10,2 раза. Женщины, не получавшие инулин в составе комплексного лечения, показали следующие данные: содержание бифидобактерий уменьшилось на 21,3%, других условно-патогенных энтеробактерий – в 50,5 раза, энтерококков – на 17,8%, грибов рода *Candida* – на 100,0%, что не имело статистических различий с группой здоровых женщин. Таким образом, клиническая и микробиологическая эффективность комплексной терапии РВБК у женщин репродуктивного возраста способствует повышению качества оказания медицинской помощи и профилактует рецидивирование данного дисбиотического состояния вульвы и влагалища.

Заключение

Проведенное исследование показало, что инулин в составе комплексной терапии РВБК благотворно влияет на состав микрофлоры кишечника и микробиоты влагалища и позволяет сохранить положительный эффект лечения на более длительный срок.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО СамГМУ, протокол №242 от 15.12.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Samara State Medical University (protocol №242 of 15.12.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Косюра С.Д., Тотолян Г.Г., Федоров И.Г., и др. Применение масляной кислоты и инулина в практике гастроэнтеролога. *Лечебное дело*. 2015;3:36-41 [Kosyura SD, Totolyan GG, Fedorov IG, et al. Butyric acid and inulin for the treatment of a gastrointestinal disorders. *Lechebnoe delo*. 2015;3:36-41 (in Russian)].
2. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;117(5):13-50 [Ardatskaya MD, Belmer SV, Dobritsa VP, et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): the modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2015;117(5):13-50 (in Russian)].
3. Макарова Д.А., Трач И.В. Современные пробиотики и пребиотики. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2017;6:1020. Режим доступа: <https://medconfer.com/files/archive/2017-06/2017-06-4345-T-14616.pdf>. Ссылка активна на 15.11.2022 [Makarova DA, Trach IV. Modern probiotics and prebiotics. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2017;6:1020. Available at: <https://medconfer.com/files/archive/2017-06/2017-06-4345-T-14616.pdf>. Accessed: 15.11.2022 (in Russian)].
4. Погосян Ш.М., Межевитинова Е.А., Донников А.Е., и др. Генетическая предрасположенность к рецидивирующему течению вульвовагинального кандидоза. *Гинекология*. 2017;19(4):20-5 [Pogosyan ShM, Mezhevitinova EA, Donnikov AE, et al. Genetic predisposition to a recurrent course of vulvovaginal candidiasis. *Ginekologiya*. 2017;19(4):20-5 (in Russian)].

5. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;25(26):1965-70 [Pestrikova TYu, Yurasova EA, Kotelnikova AV. Vulvovaginal candidiasis: modern view on the problem. *RMZh. Mat' i ditya*. 2017;25(26):1965-70 (in Russian)].
6. Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Погосян Ш.М. Применение флуконазола у женщин репродуктивного возраста с вульвовагинальным кандидозом. *Медицинский совет*. 2018;(13):96-102 [Mezhevitinova EA, Abakarova PR, Pogosyan ShM. Use of fluconazole in women of reproductive age with vulvovaginal candidiasis. *Medicinskiy sovet*. 2018;(13):96-102 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-13-96-102
7. Погосян Ш.М., Межевитинова Е.А., Донников А.Е., и др. Роль генотипических особенностей в развитии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза и тактика терапии. *Медицинский совет*. 2017;(13):172-9 [Pogosyan ShM, Mezhevitinova EA, Donnikov AE, et al. Role of genotyping features in the development of recurrent vulvovaginal candidiasis and therapy tactics. *Medicinskiy sovet*. 2017;(13):172-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-13-172-179
8. Куценко И.И., Боровиков И.О., Горринг Х.И., Кравцов И.И. Новые подходы к комплексной терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов. *Главный врач Юга России*. 2018;3:53-4 [Kutsenko II, Borovikov IO, Gorring KhI, Kravtsov II. New approaches to integrated therapy of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Glavnyi vrach Iuga Rossii*. 2018;3:53-4 (in Russian)].
9. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Припутневич Т.В., Чернова В.Ф. Вульвовагинальный кандидоз: клинические и терапевтические аспекты в практике акушера-гинеколога. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2017;4:63-9 [Bayramova GR, Barano II, Priputnevich TV, Chernova VF. Vulvovaginal candidiasis: clinical and therapeutic aspects in obstetrician-gynecologist practice. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2017;4:63-9 (in Russian)].
10. Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Боронина Л.Г. Результаты определения видового состава лактобацилл при использовании молекулярно-генетических и культуральных методов исследования. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2018;4:17-21 [Voroshilina ES, Zornikov DL, Boronina LG. Results of determining the species composition of vaginal lactobacilli using real-time PCR testing and bacteriological method. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. 2018;4:17-21 (in Russian)]. DOI:10.36233/0372-9311-2018-4-17-21
11. Blostein F, Levin-Sparenberg E, Wagner J, Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Ann Epidemiol*. 2017;27(9):575-82.e3. DOI:10.1016/j.annepidem.2017.08.010
12. Zhang Y, Li W, Chu M, et al. The AAA ATPase Vps4 plays important roles in *Candida albicans* hyphal formation and is inhibited by DBE-Q. *Mycopathologia*. 2016;181(5-6):329-39. DOI:10.1007/s11046-015-9979-x
13. Nobile CJ, Schneider HA, Nett JE, et al. Complementary adhesin function in *C. albicans* biofilm formation. *Curr Biol*. 2008;18(14):1017-24. DOI:10.1016/j.cub.2008.06.034
14. Donders G, Bellen G, Janssens D, et al. Influence of contraceptive choice on vaginal bacterial and fungal microflora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(1):43-8. DOI:10.1007/s10096-016-2768-8
15. Bitew A, Abebaw Y. Vulvovaginal candidiasis: species distribution of *Candida* and their antifungal susceptibility pattern. *BMC Women's Health*. 2018;18(1):94. DOI:10.1186/s12905-018-0607-z
16. Малова И.О., Кузнецова Ю.А. Натамицин в лечении хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, ассоциированного с кандидозом кишечника. *Медицинский совет*. 2018;(13):10-3 [Malova IO, Kuznetsova YuA. Natamycin in the treatment of chronic recurrent vulvovaginal candidiasis associated with intestinal candidiasis. *Medicinskiy sovet*. 2018;(13):10-3 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-13-109-113
17. Russo R, Superti F, Karadja E, et al. Randomised clinical trial in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses*. 2019;4:328-35.

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023