

УДК 618.15-008.8-005.9

DOI: 10.36979/1694-500X-2023-23-9-142-148

ОСЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ «ГЕМО- И ЛИМФОЦИРКУЛЯЦИЯ – ВЛАГАЛИЩЕ – МИКРОБИОТА» ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ВАГИНОЗЕ

*А.М. Жукембаева, И.А. Абдумаликова, К.С. Латкина, А.Ж. Жадыхова,
А.Б. Смагулова, М.К. Акимжан, А.К. Алпысбаева*

Аннотация. Моделирование нарушения венозного оттока от органов малого таза путем билатеральной окклюзии внутренних подвздошных вен, а также с моделированием хронической лимфопенозной недостаточности путем сочетания билатеральной окклюзии внутренних подвздошных вен с удалением тазовых, поясничных и паравертебральных лимфатических узлов хотя и не является полным аналогом бактериального вагиноза, в клинике все же способствует выяснению механизма оси взаимодействия «гемо- и лимфоциркуляция – влагалище – микробиота» при бактериальном вагинозе. Нарушение гемо- и лимфоциркуляции вызывает гипоксию слизистой влагалища, изменение метаболизма влагалищной стенки, снижение кислотности влагалищного содержимого. Создается благоприятная среда для размножения патогенной микрофлоры. В свою очередь, продукты жизнедеятельности микробиоты как факторы экспозомы отражаются на гемо- и микроциркуляции и структурно-функциональной организации влагалища. Лечение больных бактериальным вагинозом на фоне варикозного расширения вен, а также на фоне хронической лимфопенозной недостаточности не только не приводит к выздоровлению, но и не предупреждает прогрессирование болезни. Иначе говоря, лечебные процедуры не разрывают патологическое взаимодействие компонентов в макрооси «микробиота – влагалище – сосуды».

Ключевые слова: бактериальный вагиноз; ключевые клетки; варикозное расширение вен; хроническая лимфопенозная недостаточность.

БАКТЕРИАЛЫК ВАГИНОЗДО «ГЕМО- ЖАНА ЛИМФОЦИРКУЛЯЦИЯ – КЫН – МИКРОБИОТАНЫН» ӨЗ АРА АРАКЕТТЕНҮҮ ОГУ

*А.М. Жукембаева, И.А. Абдумаликова, К.С. Латкина, А.Ж. Жадыхова,
А.Б. Смагулова, М.К. Акимжан, А.К. Алпысбаева*

Аннотация. Ички мылжың веналарынын билатералдык окклюзиясы аркылуу, ошондой эле жамбаш, бел жана паравертебралдык лимфа түйүндөрүн алып салуу менен ички мылжың веналарынын билатералдык окклюзиясын айкалыштыруу жолу менен өнөкөт лимфопеноздук жетишсиздикти моделдөө менен жамбаш, бел жана паравертебралдык лимфа түйүндөрүн моделдөө менен, клиникада бактериялык вагиноздо «гемо- жана лимфоциркуляция – кын – микробиотанын» өз ара аракеттенүү огу аныктоого өбөлгө түзөт. Гемо- жана лимфоциркуляциянын бузулушу кындын былжыр челинин гипоксиясын, кындын капталдарынын метаболитинин өзгөрүшүн, кындын курамындагы кычкылдуулуктун төмөндөшүн шарттайт. Патогендик микрофлоранын көбөйүшү үчүн ыңгайлуу шарт түзүлөт. Өз кезегинде микробиотанын калдыктары экспозициялык фактор катары «гемо- жана микроциркуляцияга – жана кындын-микробиотанын» структуралык жана функционалдык түзүлүшүнө таасир этет. Бактериялык вагиноз менен ооруган бейтаптарды варикоздук кан тамырларынын фонунда, ошондой эле өнөкөт лимфопеноздук жетишсиздиктин фонунда дарылоо айыгууга гана алып келбестен, оорунун өрчүшүнө жол бербейт. Башкача айтканда, «дарылоо жол – жоболору микробиота – кын-кан тамыр» макро огунадагы компоненттердин патологиялык өз ара аракеттенүүсүн бузбайт.

Түйүндүү сөздөр: бактериялык вагиноз; негизги клеткалар; кан тамырлардын варикоздук кеңейиши; өнөкөт лимфопеноздук жетишсиздик.

«HEMO- LYMPHCIRCULATION – VAGINA – MICROBIOTA» INTERACTION AXIS IN BACTERIAL VAGINOSIS

*A.M. Zhukembaeva, I.A. Abdumalikova, K.S. Latkina, A.Zh. Zhadykova,
A.B. Smagulova, M.K. Akimzhan, A.K. Alpysbaeva*

Abstract. Simulation of impaired venous outflow from the pelvic organs by bilateral occlusion of the internal iliac veins (BIIV), as well as with modeling of chronic lymphovenous insufficiency (CLVI) by combining BIIV with the removal of pelvic, lumbar and paravertebral lymph nodes, although it is not a complete analogue of bacterial vaginosis, in the clinic, nevertheless, it contributes to the clarified mechanism of the «hemo- and lymphocirculation – vagina – microbiota» interaction axis in BV. Violation of blood and lymph circulation causes hypoxia of the vaginal mucosa, changes in the metabolism of the vaginal wall, and a decrease in the acidity of the vaginal contents. A favorable environment is created for the reproduction of pathogenic microflora. In turn, the waste products of the microbiota, as exosome factors, affect the hemo- and microcirculation and the structural and functional organization of the vagina. Treatment of patients with BV against the background of varicose veins, as well as against the background of CLVI, not only does not lead to recovery, but does not prevent the progression of the disease. In other words, treatment procedures do not break the pathological interaction of components in the «microbiota – vagina – vessels macroaxis».

Keywords: bacterial vaginosis; key cells; varicose veins; chronic lymphovenous insufficiency.

Актуальность. Воспалительные гинекологические заболевания (ВГЗ) и последующие за ними бактериальные вагинозы (БВ), с одной стороны, нарушения микрогемо- и лимфообращения органов малого таза – с другой, нередко сочетаясь между собой и взаимопотенцируя, приводят к хронической тазовой боли, а также нарушениям репродуктивной функции женщин. Формируется порочный круг, когда нарушения микрогемо- и лимфообращения усугубляют ВГЗ и БВ, снижают эффективность их лечения и профилактики. ВГЗ и БВ провоцируют развитие варикозного расширения вен (ВРВ) органов малого таза и хронической лимфовенозной недостаточности (ХЛВН). Разработка теоретических основ разрыва этого круга и лечение БВ, протекающего на фоне ВРВ и ХЛВН, является одной из актуальных и нерешенных проблем современной гинекологии [1–11].

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования проведены на базе лаборатории экспериментальной медицины НИИ ФМ имени Б.М. Атчабарова, всего было проведено 3 серии экспериментальных исследований (таблица 1).

Оперативное вмешательство на животных проводилось под общим наркозом (рометар 10 мг/кг; ксилантина гидрохлорид 1,0 мг/кг; димедрол 1%-й – 1,5–2,5 мг/кг). До и после 1-го, 2-х, 3-х, 4-х месяцев оперативного вмешательства исследовались показатели оксиметрии, рН-метрии, содержание в вагинальном секрете и периферической крови остаточного азота (ОА),

креатинина (Кр), мочевины (Мч), мочевой кислоты (Мк), азотсодержащих соединений (Асс), бактериоскопии мазков из влагалища с определением в них количества «ключевых клеток» (КК). Аналогичные показатели определялись у женщин. При этом рН вагинальной среды определялся рН-метром ADWA AD-11 с автоматической калибровкой и сменными электродами. Содержание O_2 в стенке влагалища измерялось с использованием отражающего датчика пульсоксиметр MD 300 M (Китай).

Коэффициент $K_{ACC/OA}$, отражающий удельный вес азотсодержащих соединений (АСС) в составе остаточного азота (ОА), рассчитывался по формуле

$$K_{ACC/OA} = \frac{OA - M - K_p - MK}{OA},$$

где ОА – остаточный азот; М – мочевая кислота; K_p – креатинин; МК – мочевая кислота.

Для оценки количественных показателей ключевых клеток в мазках из влагалища производили их фиксацию и подготовку для исследования по стандартной методике, окрашивали по Граму и производили расчет количественных показателей по формуле

$$K_{KK/OK} = \frac{N_{KK}}{N_{OK}} \times 100\%,$$

где N_{KK} – количество ключевых клеток; N_{OK} – общее количество эпителиальных клеток; $K_{KK/OK}$ – коэффициент соотношения количественного содержания

Таблица 1 – Экспериментальные и клинические блоки исследований

№ п/п	Блоки	
	экспериментальный	клинический
I	Здоровые крольчихи (n = 10)	Женщины с бактериальным вагинозом (n = 135)
II	Крольчихи с хронической венозной недостаточностью после билатеральной окклюзии внутренних подвздошных вен (n = 10)	Женщины с бактериальным вагинозом в сочетании с варикозным расширением вен (n = 53)
III	Крольчихи с хронической лимфовенозной недостаточностью после экстирпации внутренних поясничных, позвоночных и паравerteбральных лимфатических узлов (n = 10)	Женщины с бактериальным вагинозом в сочетании с варикозным расширением вен и наличием асцита в тазовой и брюшной полостях (n = 79)

ключевых клеток к количеству содержания эпителиальных клеток.

Общее описание мазков, подсчет клеток проводились под микроскопом модели Olympus BX 40 (Япония) и протоколированием с одновременным микрофотографированием с помощью цифрового фотоаппарата Levenhuk C1 30 NG (КНР).

У женщин исследовали УЗИ малого таза при помощи УЗИ-аппарата SonoScape S15 (Китай).

Результаты статистической обработки цифрового материала изложены в таблицах 1, 2.

Обсуждение. Через 2–3 месяца после моделирования ВРВ удельный вес нормальной микрофлоры уменьшается ($P < 0,05$), количество КК увеличивается ($P < 0,05$), а через 4 месяца увеличивается нормальная микрофлора ($P < 0,05$) и уменьшается количество КК ($P < 0,05$).

В опытах с ХЛВН в течение всего периода исследований сохраняются низкие значения нормальной микрофлоры ($P < 0,05$) и высокие КК ($P < 0,05$).

На фоне ВРВ в первые 3 месяца нарастает рН влагалища, а через 4 месяца незначительно снижается, что по динамике совпадает с динамикой изменений микробиоты органа.

В опытах на фоне ХЛВН рН влагалища прогрессивно нарастает ($P < 0,05$). Следовательно, смещение рН в щелочную сторону напрямую детерминировано с тяжестью нарушения кровотока и лимфоотока от органов малого таза.

Изменение микробиоты, связанное с защелачиванием влагалищной среды действует на эпителиальный покров органа. Возрастает число эпителиоцитов с адгезированными микроорганизмами, которые отторгаются, превращаясь

в ключевые клетки (КК). Следовательно, возрастает количество КК, что свидетельствует о нарушениях структурной организации к функциональной специализации слизистой влагалища, которые в свою очередь сопряжены с ремоделированием микрогемо- и лимфоциркуляции органа (рисунок 1).

Циркуляторная гипоксия стенки влагалища нарушает метаболизм аминокислот, что отражается на состоянии азотистого баланса. Причем более выраженные нарушения азотистого баланса отмечаются в опытах с моделированием хронической венозной недостаточности, чем в опытах с моделированием венозного расширения вен органов малого таза, независимо от сроков эксперимента.

Некоторое снижение ОА, АСС и $K_{\text{САС/ОА}}$ через 3 месяца свидетельствует о тенденции нормализации азотистого баланса, хотя ОА и АСС до конца исследования достоверно превышают исходные данные ($P < 0,05$).

Циркуляторная гипоксия, наступившая после моделирования ВРВ и ХЛВН, сопровождается снижением оксигенации слизистой влагалища ($SO_{2\text{слиз}}$) и не отражается на оксигенацию 2-го пальца передней лапы животного ($SO_{2\text{пальца}}$).

Поэтому резкое снижение $K_{\text{слиз\%}} = \frac{SO_{2\text{слиз}}}{SO_{2\text{пальца}}}$ убедительно демонстрирует более значительные нарушения оксигенации слизистой влагалища при ХЛВН, чем при ВРВ.

Локальная гипоксия стенки влагалища, прогрессирующая в первые 3 месяца эксперимента, в последующем подвергается регрессу, более выраженному при ВРВ по сравнению с данными при ХЛВН.

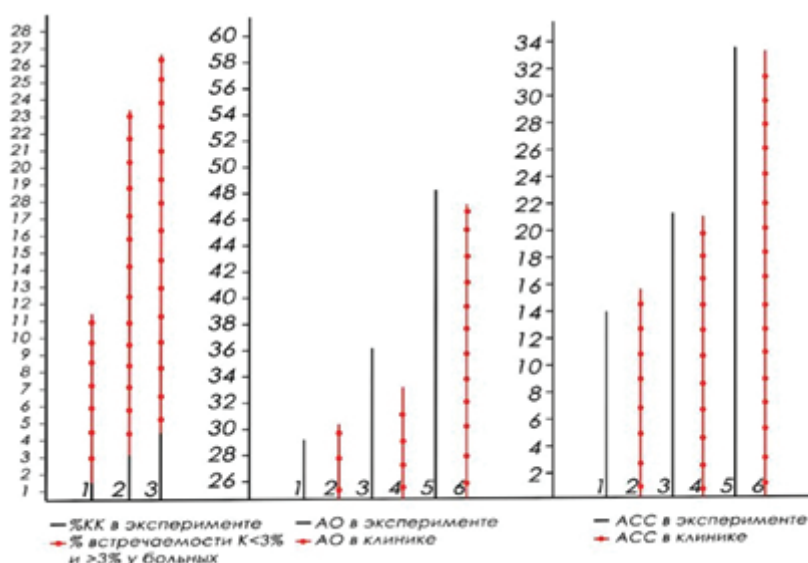


Рисунок 1 – Физиологические, биохимические и цитологические показатели в содержимом влагалища

Билатеральная окклюзия внутренних подвздошных вен, особенно ее сочетание с удалением тазовых, поясничных, паравертебральных лимфатических узлов, приводит в действие каскад взаимодействующих изменений компонентов в макрооси «микробиота – влагалище – крови и лимфососуды». Нарушение микроциркуляции жидкостей (крови, лимфы, интерстициальной) в органах малого таза приводит к тканевой гипоксии. Гипоксия вызывает дефицит АТФ, за которым усиливается раскрытие SUR1-TRPM4 и SUR2B-Kir6.2 каналов, аквапоринов мембраны клеток. Это приводит к усилению потока натрия из интерстиции в клетку, а следом – воды. Развивается цитотоксический отек клеток стенки влагалища и других органов малого таза. Поток натрия из интерстиция в клетку вызывает высокий градиент его между плазмой крови и паравазальным окружением, что вызывает поступление электролита и воды из плазмы в окружающую среду. Образовывается интерстициальный отек, а затем и вазогенный – из-за повышения проницаемости капилляров.

Высокое давление в веноулярном звене микроциркуляторного русла из-за окклюзии внутренних подвздошных вен в эксперименте и различных заболеваний – в клинике вызывает рефлекторный спазм артериального звена, что усугубляет гипоксию органов малого таза,

в том числе влагалища. Это с одной стороны, а с другой – изменения биохимии отражается на кровеносном русле. Так образуется порочный круг взаимодействия повреждений кровеносного и лимфатического русла и структурно-функциональной организации влагалища. Защитные механизмы слизистой влагалища подавляются, на ее поверхности поселяются микроорганизмы. Микробиота влагалища преобразуется и теперь начинается взаимодействие микробиоты и влагалища.

Адгезия микроорганизмов к эпителиальным клеткам нарушает нормальную их жизнедеятельность. Эпителиальные клетки с адгезированными микроорганизмами легко отторгаются и приобретают название «ключевые клетки» (КК), которые выступают одним из основных признаков тяжести течения БВ и низкой эффективности лечения. А эффективность лечения, как показывают практика и наши клинические исследования, в результате потенцирования патологического взаимодействия изменений компонентов макрооси «микробиота – влагалище – сосуды» (кровеносные, лимфатические) невысокая.

В целом образуется круг патологических взаимодействий «микробиота – влагалище – сосуды» с многоконтурными вариантами, которые не учитываются и не могут быть учтены при лечении пациенток с БВ согласно протоколам.

Кроме того, на организм пациенток постоянно действует информация о бесконечных вариантах взаимодействия факторов экспозома, что переводит БВ из локального в системное заболевание.

Так, на фоне воспалительных гинекологических заболеваний в патологический процесс неизбежно вовлекаются регионарное микроциркуляторное русло, венулы, вены, лимфатические сосуды и лимфатические узлы.

Соответственно, развиваются отек тканей за счет поражения микроциркуляторного русла, флебит, тромбофлебит, лимфангит, лимфаденит.

На этом фоне нарушается регионарный транспорт кислорода и наступает локальная гипоксия, приводящая к снижению резистентности слизистой оболочки влагалища к облигатной и условно-патогенной микрофлоре. При этом создаются условия для неуправляемого размножения и адгезии микроорганизмов на мембране эпителиальных клеток. В результате дисбиоза влагалища и поражения эпителиальных клеток микроскопическое исследование позволяет выявить КК в мазке из влагалища, окрашенного по Граму (рисунок 2).

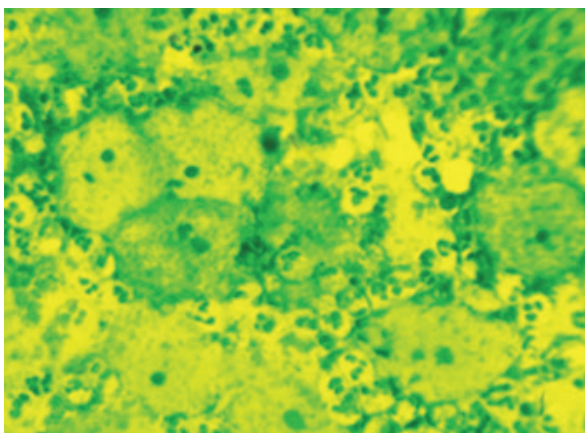


Рисунок (микрофото) 2 – Ключевые клетки в содержимом влагалища. Ув. × 400

Более того, гипоксия сопровождается анаэробным катаболизмом, приводящим к образованию АСС и опосредованно – к дисбиозу влагалища с преобладанием анаэробной микрофлоры, продуцирующей АСС, что в совокупности приводит к увеличению их содержания даже при эффективном лечении БВ.

Кроме того, в совокупности гипоксия, дисбиоз влагалища и увеличение содержания АСС в вагинальном секрете вызывают смещение кислотно-щелочного равновесия в щелочную сторону, что подтверждается результатами рН-метрии в эксперименте и клинике.

Таким образом, создаются предпосылки для хронизации и развития инфекционной патологии влагалища.

Поступила: 07.08.23; рецензирована: 21.08.23;
принята: 24.08.23.

Литература

1. *Апресян С.В.* Роль бактериального вагиноза в структуре преждевременных родов / В.Ф. Аракелян, А.А. Абашидзе // Акушерство, гинекология и репродукция / ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов». М., 2013. Т. 7. № 1. С. 45–49.
2. *Богданец Л.И.* Как можно предупредить образование и рецидив трофических язв у больных с варикозной болезнью / Л.И. Богданец // Амбулаторная хирургия. 2015. № 1–2. С. 20–25.
3. *Борсов М.Х.* Хирургическая тактика лечения больных с острым варикотромбозом / М.Х. Борсов, М.В. Михайличенко // Новые технологии. 2014. Т. 2. № 3. С. 99–102.
4. *Бокерия Л.А.* Оптимизация хирургического лечения больных с варикозной болезнью нижних конечностей / Л.А. Бокерия, М.В. Михайличенко, В.И. Коваленко // Российский медицинский журнал. 2015. № 1. С. 10–14.
5. *Бурлева Е.П.* Российская обзорная программа СПЕКТР: анализ возрастной структуры пациентов с хроническими заболеваниями вен / Н.А. Бурлева // Ангиология и сосудистая хирургия. 2013. № 19. С. 67–72.
6. *Ворошилина Е.С.* Коррекция дисбиоза влагалища кавитированным раствором хлоргексидина в первом триместре беременности: эффективность и безопасность / Е.С. Ворошилина, Д.Л. Зорников, Е.Э. Плотко // Журнал акушерства и женских болезней. 2014. Т. 18. Вып. 5. С. 29–36.
7. *Ворошилина Е.С.* Преобладание *Lactobacillus* в микробиоценозе влагалища женщин с умеренным дисбиозом ассоциировано с наличием клинических признаков инфекционно-воспалительной патологии влагалища / Е.С. Ворошилина, Е.Э. Плотко, Л.В. Хаютин [и др.] // Вестник РГМУ. 2017. Вып. 2. С. 47–48.

8. *Ворошила Е.С.* Нормальное состояние микробиоциноза влагалища: оценка субъективной, экспертной и лабораторной точек зрения / Е.С. Ворошила, Д.Л. Зорников, Е.Э. Плотко // Вестник РГМУ. 2017. Вып. 2.
9. *Гус А.И.* Вопросы этиологии, патогенеза и факторы риска развития рецидива варикозной болезни вен малого таза у женщин после хирургического лечения / А.И. Гус, А.А. Семендяев, Д.А. Ступин [и др.] // Сибирский медицинский журнал. 2015. № 3. С. 25–27.
10. *Гаврилов С.Г.* Вульварный варикоз: диагностика, лечение, профилактика / С.Г. Гаврилов, Е.П. Москаленко, А.В. Каралкин [и др.] // Анналы хирургии. 2014. № 4. С. 33–46.
11. *Жукембаева А.М.* Патогенетическое значение лимфенозной недостаточности в развитии дисбиоза влагалища / А.М. Жукембаева [и др.] // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2018. № 2 (108). С. 60–62.