

Михайлова Е.А., Воронина Л.Г., Перунова Н.Б.,  
Кузнецова Е.К., Генелес Л.Н., Михайлова О.О.

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИКРОФЛОРЫ ЭЯКУЛЯТА В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГОНОРЕИ У МУЖЧИН

Выявлены особенности видового состава вирулентных и персистентных свойств микрофлоры эякулята мужчин при различных формах гонококковой инфекции. У больных свежей гонореей происходит снижение видового разнообразия по сравнению со здоровыми, тогда как у больных хронической формой инфекции высеваются различные виды микробов-ассоциантов гонококка, обладающих также высоким персистентным потенциалом. Обсуждается значение выявленных особенностей патологического биоценоза в хронизации процесса.

**Ключевые слова:** гонококковая инфекция, эякулят, персистенция, микрофлора.

### Введение

В структуре инфекционной патологии человека значительное место занимают инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) [11].

Гонорея – одна из часто диагностируемых ИППП, распространенность которой имеет тенденцию к дальнейшему росту [2]. Более 60% болеющих гонореей – молодые люди репродуктивного возраста, при этом число болеющих мужчин в 2,2 раза превышает число больных женщин [13]. Отмечается изменение клинического течения заболевания: увеличение доли асимптомных и торпидных форм, хронизация и частое рецидивирование процесса, развитие осложнений, в частности постгонорейных негонококковых уретритов [1, 12]. Затяжное течение воспалительного процесса в мочеполовом тракте мужчин является причиной выраженных труднообратимых трофических изменений слизистой уrogenитального тракта, формирования патоспермии, что негативно сказывается на репродуктивном здоровье [5, 6]. Социальная и медицинская значимость проблемы гонококковой инфекции указывает на актуальность совершенствования методов современной диагностики и лечения гонореи.

Принимая во внимание то, что клиническое течение гонореи во многом объясняется изменением биологических свойств *N. gonorrhoeae* [2], а также тот факт, что колонизация биотопа возбудителем и его последующая персистенция в микробиоценозе во многом определяется присутствующей нормофлорой [4], представляется важным выявить особенности микробиоценозов уrogenитального тракта больных мужчин.

### Цель

Изучение состава и биологических свойств факультативно- и облигатно-анаэробной мик-

рофлоры уrogenитального тракта мужчин при гонококковой инфекции.

### Материалы и методы

Нами было обследовано 46 мужчин в возрасте 19-26 лет. Из них 25 человек составляли группу здоровых лиц (1 группа), 12 пациентов – со свежими формами заболевания (2 группа) и 9 больных – с хронической гонореей (3 группа).

Диагностику гонококковой инфекции, хламидиоза, трихомониаза и их ассоциаций осуществляли в соответствии с методическими материалами по этиологии, клинике и диагностике, лечению и профилактике болезней, передаваемых половым путем МЗ РФ (1995). В дальнейшее исследование включались только пациенты с гонококковой моноинфекцией. Клинико-лабораторное обследование также исключало у обследуемых наличие выраженных соматических и эндокринных заболеваний, гепатитов и ВИЧ-инфекции. Для микробиологического исследования делали посев эякулята на селективные питательные среды с последующей идентификацией культур на основе тест-систем EN-COCCUStest, STREPTOtest 16, STAPHYtest 16, ANAERObtest 23, ENTERObtest 24 (Lachema, Чехия), APIR20CAUX (biomerieux, Франция).

Определяли частоту выделения (%) и количественное содержание – показатель микробной обсемененности (ПМО, КОЕ/мл) отдельных видов микроорганизмов, их биологические свойства. Гемолиз эритроцитов учитывали на кровяном агаре. Липолитическую активность определяли на агаре с Твином-80, ДНК-азную активность – на агаризованных средах DNASETETAGAR (BBL, США). Лизоцимную (ЛА), антилизоцимную (АЛА), антикомплемментарную (АКА) активности определяли по методикам О.В. Бухарина с соавторами [4].

**Результаты**

В эякуляте здоровых мужчин (рис. 1) в 59,3 % случаев были обнаружены *Micrococcus* spp.; у 31,7 % обследованных этой же группы – стрептококки (*Str. agalactiae*, *Str. sanguis*), у 8,9 % – энтерококки (*E. faecium*, *E. faecalis*). Коагулазоотрицательные стафилококки выделялись в 98,0 % случаев и были представлены видами: *S. saprophyticus*, *S. epidermidis*, *S. capitis*, *S. haemolyticus*. Энтеробактерии (*E. coli*, *Citrobacter freundii*, *E. cloacae*) изолировались у 4,7 % обследуемых. Анаэробные и микроаэрофильные микроорганизмы (*Bacteroides dictasonis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eggerthella lenta*) высевались в 16 % случаев. Интенсивность бактериоспермии была довольно низкой и находилась в диапазоне  $10^2 - 10^4$  КОЕ/мл. Кроме того, у 8 % здоровых мужчин были выявлены грибы рода *Candida* (ПМО  $10-10^2$  КОЕ/мл). Среднее количество видов микроорганизмов, выделенных из одного биоценоза, составило  $3,6 \pm 0,7$ .

Из репродуктивного тракта мужчин со свежей гонореей высевали в 30 % случаев стафилококки (чаще всего *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. epidermidis*, ПМО  $10^1-10^2$  КОЕ/мл), у 7,9 % – стрептококки (*Str. agalactiae*, ПМО  $10^1$  КОЕ/мл), у 15 % обследуемых – энтерококки (*E. faecalis*, ПМО  $10^1$  КОЕ/мл), а также выделяли облигатные анаэробы и микроаэрофилы (*Bacteroides dictasonis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Propionibacterium granulosum*, *Actinomyces israelii*, ПМО  $10^1$  КОЕ/мл). Дрожжеподобные грибы изолировали в 8,3 % случаев (ПМО  $10^2$  КОЕ/мл). Среднее количество микроорганизмов, выделенных от одного пациента данной группы, было  $1,7 \pm 0,5$ .

Изучение микрофлоры эякулята мужчин с хронической гонореей показало, что в 91,1 %

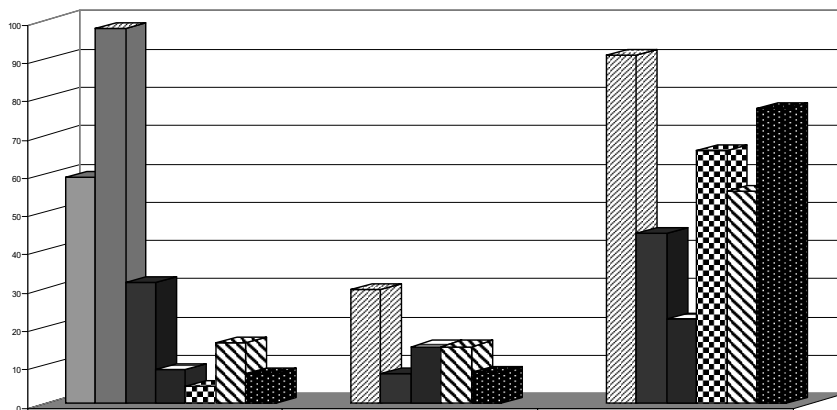
случаев выделялись стафилококки (чаще виды: *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. aureus*, ПМО  $10^3-10^5$  КОЕ/мл), в 44,4% – стрептококки (чаще виды: *Str. agalactiae*, *Str. Pyogenes*, ПМО  $10^3$  КОЕ/мл), в 22 % – энтерококки (чаще виды: *E. faecalis*, *E. faecium*, ПМО  $10^3$  КОЕ/мл) и в 66 % – грамотрицательные палочки (*E. coli*, *E. cloacae*, *M. morganii*, *K. pneumoniae*, *P. Vulgaris*, ПМО  $10^3-10^4$  КОЕ/мл). Наряду с этим наблюдалось увеличение видового разнообразия облигатно-анаэробных бактерий. Кроме видов, присутствующих у пациентов 1 и 2 групп, были изолированы штаммы *Eubacterium contortum*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus anaerobius*. Анаэробные микроорганизмы высевались у 55,5 % пациентов (ПМО  $10^2-10^3$  КОЕ/мл). У пациентов 3 группы отмечалось значительное увеличение частоты высеваемости (в 77 % случаев) и ПМО ( $10^2-10^3$  КОЕ/мл) грибов рода *Candida* по сравнению с 1 и 2 группами лиц. В среднем из одного биоценоза выделялось  $2,5 \pm 0,3$  вида микроорганизмов.

Штаммы, выделенные от здоровых, обладали гемолитической, лизоцимной, ДНК-азной, липолитической, антилизоцимной и антикомплементарной активностями – в 23,4 %, 42,1 %, 28,0 %, 30,4 %, 20,2 % и 23,2 % случаев соответственно. Средние значения АЛА не превышали  $0,5 \pm 0,2$  мкг/мл \* ОП, АКА –  $3,8 \pm 0,9$  анти-СН<sub>50</sub>.

Микроорганизмы, сопутствующие гонококку в биоценозе пациентов со свежей гонококковой инфекцией, характеризовались способностью к продукции гемолизина – (23,2 % штаммов), деградации лизоцима в среднем 1,3 мг/мл \* ОП (у 55 % штаммов), компонента –  $5,1 \pm 1,2$  антиСН<sub>50</sub> (у 28 % штаммов). Лизоцимная, ДНК-азная и липолитическая активности выявлены у 30 %, 22 % и 44 % культур соответственно.

Микрофлора репродуктивного тракта мужчин с хронической гонореей обладала в среднем АЛА –  $2,0 \pm 0,3$  мкг/мл \* ОП (77,8 % штаммов), АКА –  $7,8 \pm 1,2$  анти-СН<sub>50</sub> (44,3 % штаммов), а также гемолитической, лизоцимной, ДНК-азной, липолитической активностями в 40,8 %, 39,7 %, 28,4 % и 41,3 % случаев соответственно.

Частота встречаемости (%) микроорганизмов различных групп в эякуляте здоровых мужчин (а), больных свежей (б) и хронической (в) гонореей



Грибы рода *Candida*, выделенные из биоценозов 1, 2, 3 групп обследуемых лиц, проявляли антилизоцимную активность. Инактивация комплемента грибами наблюдалась в 73,4 %, липолитическая активность – в 82,7 % случаев. Уровень факторов персистенции дрожжевых грибов достоверно не отличался у разных групп пациентов и в среднем составил для АЛА –  $1,1 \pm 0,09$  мкг/мл \* ОП, для АКА –  $2,5 \pm 0,9$  анти-СН<sub>50</sub>.

Выделенные штаммы рода *Candida* проявляли также гемолитическую, лизоцимную и ДНК-азную активности (28,9 %, 17,2 %, 5,8 % соответственно). Следует отметить, что дрожжевые грибы, выделенные из эякулята больных хронической гонореей (3 группа), зачастую обладали двумя (56,8 % штаммов) и более факторами вирулентности и персистенции (31,8 % штаммов) по сравнению с изолятами грибов у пациентов других групп.

### Обсуждение

Микрофлора репродуктивного тракта здоровых мужчин и мужчин с гонококковой инфекцией имеет существенные количественные и качественные отличия. Характер микробиоценоза значительно меняется и при переходе свежей формы инфекции в хроническую.

Полученные результаты свидетельствуют о доминировании в эякуляте здоровых мужчин грамположительной кокковой флоры с низким уровнем вирулентного и персистентного потенциала подтверждается данными других исследований [5, 14]. Отличия в исследуемых биоценозах пациентов со свежей гонореей выраже-

ны в снижении уровня бактериоспермии и уменьшении видового разнообразия высеваемой микрофлоры по сравнению со здоровыми (рис.), что, возможно, связано с максимальным проявлением вирулентного потенциала специфического возбудителя в начальной стадии инфекционного процесса [2].

Микрофлора эякулята мужчин с хронической гонореей характеризовалась видовым разнообразием (в том числе облигатно-анаэробного звена), повышением уровня бактериоспермии и степени высеваемости дрожжеподобных грибов, а также усилением их вирулентных и персистентных свойств. Одной из причин селекции высеваемых штаммов мог послужить ятрогенный фактор – нерациональная или некачественная антибиотикотерапия [7]. Вместе с тем следует отметить, что наличие в микробиоценозе микроорганизмов-ассоциантов, выступающих в роли синергистов, может усиливать успешность колонизации слизистой патогенными нейссериями и способствовать их персистенции. С этой точки зрения представляют интерес дрожжеподобные грибы, которые, как известно [8, 9], могут повышать персистентные свойства энтеробактерий, деградировать белки – бактериоцины нормальной микрофлоры и иммуноглобулины слизистых, создавая предпосылки к развитию гонококковой инфекции. Симбиотическая связь между гонококком и грибами рода *Candida* может облегчать реализацию патогенетических механизмов взаимодействия специфического возбудителя с макроорганизмом и способствовать хронизации процесса.

### Список использованной литературы:

1. Абуауев Н.К. Оценка состояния антибактериальной защиты организма у мужчин с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовых органов/Н.К. Абуауев//Вестн. дерм. и венер. – 2001. – №4. – С.35-38.
2. Бенжамин А. Изменение чувствительности *Neisseria gonorrhoeae* в зависимости от факторов микро- и макроорганизма: Автореф. дис. ... канд. биол. Наук /А. Бенжамин; Алматинск. гос. мед. ин-т., Алматы, 1995. – 21 с.
3. Борисов С.Д. Смешанная уrogenитальная инфекция в контексте проблемы сохранения репродуктивного здоровья населения/С.Д. Борисов, Д.Г. Дерябин, А.А. Минаков, С.В. Михайленко, А.М. Окшин, И.А. Лапина//Среда обитания и здоровье населения: Материалы Всероссийской научно-практической конференции/под ред. В.М. Боева, А.А. Стадникова. – Оренбург, 2001. – Т. 1. – С.73-76.
4. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. – М.: Медицина, 1999. – 367 с.
5. Бухарин О.В. Характеристики изменений в микробиоценозе у пациентов с хроническим неспецифичным уретритом/О.В. Бухарин, Ю.В. Иванов, М.Д. Кузьмин, С.В. Михайленко//Журн.микробиол., эпидемиол., иммунол. – 2001. – №4. – С.86-90.
6. Калинина С.Н. Роль заболеваний, передающихся половым путем, в бесплодном браке/С.Н. Калинина, О.Л. Тиктинский, В.В. Михайличенко//Урол. и нефр. – 1997. – №1. – С.37-39.
7. Кисина В.И. Лечение гонорейной и хламидийной инфекций препаратами различных фармакологических групп/В.И. Кисина, О.В. Дорохина, Г.Л. Колиева, Е.Ю. Каншиева//Вестн. дерматол. и венерол. – 2003. – №5. – С.8-16.
8. Перунова Н.Б. Характеристика биологических свойств микроорганизмов в бактериально-грибковых ассоциациях кишечника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук /Н.Б. Перунова; Оренбургск. гос. мед. акад., Оренбург, 2003. – 25 с.
9. Реброва Р.Н. Грибы рода *Candida* при заболеваниях негрибковой этиологии. – М.: Медицина. 1989. – 123 с.
10. Скрипкин Ю.К. Болезни, передающиеся при половых контактах /Ю.К. Скрипкин, Г.Я. Шаропова, Г.Д. Селицкий – Л.: Медицина, 1985. – 286 с.
11. Fetners K. Is bacterial vaginosis a sexually transmitted infection//Sex. Transm.Infect. – 2001. – V. 77, №5. – P.390.
12. Kanahara M. Asymptomatic inflammatory prostatitis/M. Kanahara, T. Kitagana, M. Nakagana//Nippon. Rinsho. – 2002. – V. 60, №11. – P. 452-455.
13. Keane F.E. An association between nongonococcal urethritis and bacterial vaginosis and the implications for patients and their sexual partners/ F.E. Keane, B.I. Thomas, L. Whitaker et al//Genitourin. Med. – 1997. – V. 73, №5. – P. 373-377.
14. Kunin C.M. The antimicrobial defense mechanism of the female urethra: a reassessment/C.M. Kunin, C. Evans, D. Bartholomen, D.G. Bates//J.Urol. – 2002. – V.168, №2. – P. 413-419.