**Хламидийная инфекция. Механизмы взаимодействия с иммунной системой организма-хозяина**

**Хламидии** - это облигатные внутриклеточные паразиты, которые имеют размеры 250-300 нм и при первичной инфекции поражают клетки основных барьерных систем организма. Так как они имеют РНК, ДНК, клеточную стенку и рибосомы, сходные с рибосомами грамотрицательных бактерий, их классифицируют как бактерии. Ранее их называли гальпровиями, бедсониями, миягаванеллами, с 1 января 1980 года согласно решению Международной Ассоциации Микробиологических Обществ ( МАМО ) эти микроорганизмы получили родовое название "Chlamydia".

Возбудители хламидийных инфекций относятся к семейству Chlamidiaceae, роду Сhlamydia. В пределах этого рода выделяют 4 вида хламидий : Chl.trachomatis, Chl.psittaci, Chl. pneumoniae и Сhl. pecorum. Cреди Chl.trachomatis выделяют 3 группы сероваров: возбудители трахомы - A, B, Ba, C; возбудители урогенитального хламидиоза - D, E, F, G, H, I, J, K и группа венерической лимфогранулемы - L1, L2, L3. Вид Chl.psittaci включает несколько десятков сероваров. В 80% случаев инфекции Chl.trachomatis и Chl. pneumoniae протекают бессимптомно. При определенных условиях, а именно при декомпенсации иммунологических функций, заболевание может переходить в глубокие системные поражения многих органов и тканей , а также провоцирует аутоиммунные реакции .

При заболеваниях, вызываемых Chl.psittaci часто наблюдается гематогенный **тип распространения инфекции**, сопровождающийся поражением ЦНС и внутренних органов: печени, селезенки, легких. Возможно лимфогенное распространение хламидий ( Chl.trachomatis, венерический лимфогранулематоз). Гематогенный путь распространения инфекции наиболее часто наблюдают при заболеваниях Chl.trachomatis (серовары D и K). Различные биологические варианты (подвиды) хламидий вызывают поражения различных органов и систем. Chl.trachomatis вызывает конъюнктивиты, локально поражает слизистые глаз и урогенитального тракта.

Эта инфекция может прогрессировать в хроническую стадию, такую как трахома или хроническое воспаление тазовых органов. Хронические воспаления органов малого таза приводят к трубной окклюзии или эктопической беременности. Биовар венерического лимфогранулематоза Chl.trachomatis инфицирует и макрофаги, и эпителиальные клетки и распространяется через лимфатическую систему. Chlamydia pneumoniaе вызывает пневмонии, бронхиты и фарингиты, более того, Chl. pneumoniaе считается связанной с широким кругом таких хронических состояний, как астма, хронический бронхит, болезни коронарных артерий. Chl.psittaci более редкий патоген человека, вызывающий в основном заболевания респираторного тракта, известные как пситтакоз.

Хламидии **вызывают** увеиты, отиты , синуситы, лимфадениты, подострые тиреоидиты, менингоэнцефалиты, миелиты , менингиты, энцефаломиелиты в сочетании с уртикарными васкулитами, демиелинизирующие заболевания в сочетании с полирадикулопатиями, миокардиты, миоперикардиты, саркоидоз, перинефриты, перигепатиты, абсцессы печени, перисплениты, эндометриты, аднекситы, сальпингиты, уретриты, эпидидимиты, простатиты, проктиты, гидрадениты, олигоартриты, спондилоартриты, могут провоцировать малигнизирующие процессы.

Данные (Gaydos CA, Palmer L, Quinn et al.,1998) **по генетической организации** последовательностей основных белков - функциональных компонентов белкового синтеза хламидий показали большее филогенетическое родство между Chl.psittachi и Chl. pneumoniaе, чем между этими видами и Chl.trachomatis. Stephens RS, Kalman S, Lammel C et al. (1998 ) проанализировали 1 042 519 пар оснований генома Chl. trachomatis и обнаружили значительную филогенетическую мозаику генов хламидий, включающую огромное число генов, происходящих от эукариотов, несомненно, эволюционно обусловленную и связанную с особенностями внутриклеточного паразитизма, свойственного хламидиям и возникающим при этом феноменом "генетического дрейфа" ( Р.Б.Хесин, 1984 ).

Так , у хламидий были обнаружены некоторые ассоциированные с хроматином белки , типичные только для эукариотов и обеспечивающие эукариотический механизм нуклеотидной конденсации и деконденсации. Эти данные могут объяснять причины инициирования в процессе хламидийной инфекции аутоиммунных заболеваний организма-хозяина, что, вероятно, связано с захватом хламидиями фрагментов последовательностей белков организма-хозяина, которые, будучи экспрессированы хламидиями на поверхности клеток в порядке молекулярной мимикрии при защите от быстрого раcпознавания иммуной системой , провоцируют в дальнейшем аутоиммунные реакции против собственных тканевых антигенов. Доказательством этого положения, в частности, явлются работы Yi Y, Yang X, Brunham RC et al. ( 1997 ), которые объяснили иммунопатологию хламидийной инфекции корреляцией с иммуным ответом на белок хламидий hsp60.

Эту ассоциацию может объяснить индукция аутоиммунного ответа на собственный hsp60, так как эти 2 белка имеют высокую степень идентичности аминокислотной последовательности. Другим примером является L7 - один из рибосомальных белков, наиболее часто взаимодействующих с антителами при ревматических аутоиммунных заболеваниях. ( Hemmerich P, Neu E, Macht M, ( 1998 )). Компьютерный анализ выявил область внутри иммунодоминантного эпитопа L7 (пептид II) , которая в высокой степени гомологична аминокислотной последовательности 264-286 главного сигма-фактора РНК-полимеразы хламидий ( Chl. trachomatis ). Связывание аутоантител с пептидом II ингибировалось гомологичным сигма-пептидом.

Эти результаты предполагают, что молекулярная мимикрия включена в инициацию анти - L7 - аутоантиответа и объясняет иммунопатологию хламидий в плане системных ревматоидных заболеваний. O существовании влияния на генетическую организацию белков наружной мембраны хламидий со стороны иммунной системы организма-хозяина свидетельствуют данные по сравнительному генетическому анализу главного белка внешней мембраны хламидий ( МОМР ), полученные Stothard DR, Boguslawski G, Jones RB ( 1998 ) на примере 40 штаммов и 11 сероваров , которые показали, что вариации в последовательности МОМР обусловлены скорее давлением со стороны иммунной системы ( поскольку этот белок является основным лигандом для ответа со стороны различных типов иммунокомпетентных клеток), чем функциями патогенности, тканевого тропизма, типами манифестации заболевания и т.п.

**Инвазивность хламидий** связывают со строением углеводной части главного липополисахарида их внешней мембраны. Kuo C, Takahashi N, ( 1996 ) показали, что ведущая роль в инвазивности по отношению к различным клеткам организма принадлежит остаткам маннозы в олигосахаридах, связанных с главным белком внешней мембраны хламидий , которые опосредуют прикрепление хламидий к заражаемым клеткам. Проникновение хламидий в организм происходит через слизистые оболочки: глаза, нижнего отдела урогенитального тракта, прямой кишки, легких. Заражение происходит пассивно, путем фагоцитоза "элементарного тельца". Стадии болезни, развивающиеся после инфицирования хламидиями, опосредованы иммунным ответом . В эксперименте на животных показана важность иммунного ответа для освобождения от инфекции.

Будучи облигатным внутриклеточным паразитом, хламидии проходят двухфазный жизненнный цикл, который включает размножение паразита внутри клеток, недоступное для циркулирующих антител. Пептиды, происходящие из белков наружной мембраны хламидий не включаются в презентирование ни по классу I, ни по классу II. Это обусловливает широкое распространение инфекции, персистенцию ее в организме, переход в преимущественно субклинические формы протекания. Установлено, что 90% людей, инфицированных Chl.pneumoniae, имеют незначительные клинические симптомы инфекции или полное их отсутствие Это связано с тем, что хронический хламидиоз делает неэффективными защитные триггерные переключения иммунной системы.

В настоящее время идентифицированы только несколько иммунодоминантных белков хламидий. Главный белок наружной мембраны хламидий (МОМР) считается первичным местом взаимодействия с Т-клетками у Chl. trachomatis , специфичным в зависимости от серовара хламидий. МОМР представляет собой трансмембранный порин, части которого локализованы на поверхности Chl. trachomatis. Соответственно, гуморальный иммунный ответ направлен против вариабельных, поверхностно-экспонированных доменов этого белка (P. Mygind, G.Christianssen, et al.,1998). У Chl.pneumonia этот белок не проявляется на поверхности и , соответственно, инфекция, вызываемая этим патогеном менее иммуногенна. Белок внешней мембраны хламидий-2 (Омр 2) является участком связывания с иммунной системой и для Chl.pneumoniaе, и для Chl. trachomatis.

В модельных экспериментах были идентифицированы эпитопы Омр-2 , по которым происходит взаимодействие с Т- хелперными клетками. Этот белок является конституциональным для внешнего мембранного комплекса хламидий, он был выделен из разрушенных элементарных телец. Точная топология Омр-2 не установлена, известно только , что часть его эпитопов экспонируются в периплазму . Поэтому, он, вероятно, представляет собой хламидийный вариант пептидогликана. Пути дальнейшего распространения инфекции зависят от состояния макрофагальной функции, от функций других иммунокомпетентных клеток , от способа переключения цитокинового ответа по Th1 или Th2 типу, от уровня секреции интерферона-гамма и цитокинов, от уровня иммуноопосредованной секреции NO и т.д.. Dean D, Millman K et al. (1997), было показано, что клоны Т-лимфоцитов мыши подавляют внутриклеточный рост мышиных штаммов Chl. trachomatis путем цитокин-опосредованной индукции системы NO-синтазы в эпителиальных клетках.

Эти данные и недавние статьи , показывающие, что эпителиальные клетки человека могут секретировать NO через экспрессию NО-синтазы, позволили предположить, что NO включен в защиту слизистой от хламидий и других патогенов, инфицирующих эпителиальные клетки. Было обнаружено, что хламидийно-специфичные, цитокин-секретирующие Т-лимфоциты мыши могут подавлять интраэпителиальноклеточный рост человеческих штаммов Chl. trachomatis (серовары E и H) через активацию NO-cинтазы , когда клоны сокультивируют с инфицированными хламидиями эпителиальными клетками. Более того, обработка инфицированных клеток 50 мМ донора NO - S-нитрозо-L-глютатиона напрямую подавляла штаммы хламидий человека. Эти результаты свидетельствуют о правильности гипотезы об интерферон-индуцируемом NO - синтезе, который может вносить вклад в контроль хламидийной инфекции у людей.

Rasmussen SJ, Eckmann L, (1997) предложили **гипотезу патофизиологического механизма**, объясняющего развитие воспаления при хламидийной инфекции и приводящего к разрушению тканей. При воспалении острый ответ хозяина на хламидии на поверхности слизистой инициируется и поддерживается клетками эпителия цилиндрического типа, основной экологической нишей хламидийной инфекции. Следующим этапом является up-регуляция экспрессии мРНК и секреция провоспалительных цитокинов IL8, GRO-альфа , GM-CSF и IL6. Важно, что в противоположность быстрой и непродолжительной индукции цитокинов, следующей после инфекции другими инвазивными бактериями, эпителиальный ответ на хламидии откладывается на 20-24 часа после инфицирования, т.е. на время длительности жизненного цикла хламидий ( 2-4 дня ) и требует белкового синтеза. При этом повышенная секреция провоспалительных цитокинов может быть опосредована IL-1-альфа, который высвобождается при лизисе инфицированных эпителиальных клеток и может повышать воспалительный ответ путем стимулирования продукции цитокинов неинфицированными соседними клетками.

Ojcius DM, Bravo de Alba Y, Kanellopoulos JM, et al.( 1998 ) изучили взаимодействие хламидий с дендритными клетками в месте инфекции и сделали вывод, что дендритные клетки разрушают "элементарные тельца" Chl.trachomatis и Chl.psittaci и играют важную роль в инициировании Т-клеточного ответа in vivo. Хламидии поглощались дендритными клетками неспецифическим образом через макропиноцитоз и макропиносомы, сливались непосредственно с лизосомами дендритных клеток , экспрессирующих молекулы MHC класса II. Данное взаимодействие индуцировало созревание дендритных клеток, причем презентирование экзогенного антигена было подавлено в течение первого дня инкубации, хотя обычно антигены хламидий презентируются и распознаются специфичными по отношению к ним CD4+ Т-клетками. В работе Magee DM, Williams DM, et al. ( 1998 ) определяли в экспериментах с использованием мышиных моделей роль CD-4, CD-8-Т-клеток в первичной инфекции Chl.pneumoniaе/ trachomatis. Полученные ими данные позволяют предположить, что присутствие интерферона-гамма и последующая супрессия вследствие продукции IL-4 ведет к ответу Th1-типа, уничтожающего внутриклеточные патогены. Способность макрофагов отвечать агрессией во время раннего контакта с антигеном , как оказалось, является критическим фактором в развитии соответствующего Т-клеточного ответа.

Важно, что некоторые факторы организма могут влиять на функции макрофагов и поляризацию Т-клеточного ответа, а именно - переключение Th1 ответа на Th2 и , таким образом, резко снижать возможности организма в подавлении хламидийной инфекции. Интерферон-гамма является главным эффекторным механизмом клеточно-опосредованного иммунного ответа против хламидий. Это доказано значительным числом работ, в том числе Lampe MF, Wilson CB, et al.( 1998 ). Авторы показали, что мыши, дефектные по способности синтеза инферферона-гамма теряли способность подавлять инфекцию по сравнению с животными контрольной группы с нормальной продукцией интерферона. В то же время оказалось, что продукция интерферона-гамма перенесенными цитотоксическими Т-лимфоцитами недостаточна, чтобы компенсировать недостаточность иммунной системы у дефектных по интерферону мышей, и предполагает существование более сложного механизма защиты.

Tseng CTK, Rank RG, et al.( 1998 ) показали, что доминантной клеточной популяцией в генитальном тракте является CD4-Th1 популяция и, что повышенное количество интерферон-гамма секретирующих клеток CD4 было обнаружено в ранней фазе инфекции. Клетки-натуральные киллеры отвечают за ранний синтез интерферона-гамма. NK-клетки появляются в генитальном тракте в ранние 12 часов после инокуляции интравагинальной инфекции. Важно, что при уменьшении количества клеток-киллеров течение инфекции обострялось и приводило к Th-2 ответу, что подтверждалось увеличенной продукцией иммуноглобулиновых G1-антител. Следовательно, клетки-киллеры не только отвечают за продукцию интерферона-гамма в раннем ответе на хламидийную инфекцию в генитальном тракте мышей , но и являются значительным фактором развития Th-1-CD4 ответа при контроле за инфекцией.

По данным Blander SJ, Amortegui AJ (1997) в иммунологический ответ против хламидий вовлечен IL-5, главный цитокин, ответственный за продукцию эозинофилов. При этом повышенные уровни гамма-интерферона ассоциировались с ранним иммунным ответом в генитальном тракте против хламидий, тогда как повышенные уровни IL-5 - с персистирующей инфекцией. Каковы молекулярные особенности взаимодействия хламидий и клеток-хозяев? В работе Hackstadt T, Fischer ER, et al. ( 1997 ) показано, что хламидии самодиссоциируются из эндоцитозного пути вскоре после поглощения клеткой путем активной модификации вакуоли , которая приобретает способность к слиянию с экзоцитозными везикулами, содержащими сфингомиелин.

Взаимодействие с этим секреторным путем , как оказалось, поддерживает патогенетический механизм , который позволяет хламидиям не быть растворенными и переваренными в лизосомах. Одним из важных начальных событий , как показали Scidmore MA, Rockey DD, Fischer ER,( 1996 ) во время хламидийной инфекции является экспрессия ранних генных продуктов, которые эффективно диссоциируют хламидийные вакуоли из эндоцитозно-лизосомального пути и могут сливаться со сфингомиелин-содержащими экзоцитозными везикулами. С этими процессами связана дальнейшая доставка вакуоли в область аппарата Гольджи клетки-хозяина. Ингибирование ранней транскрипции или трансляции хламидийных белков приводит к тому, что содержащие хламидии везикулы оказываются неспособными распределяться в цитоплазме, и они сливаются с лизосомами. Следовательно, везикулярные взаимодействия при включении хламидий определяются модификацией эндоцитозных везикул паразитом.

В работе van Ooij C, Apodaca G, Engel J et al. ( 1997 ) показано, что Сhl.trаchomatis реплицируется внутри мембранно-связанного компартмента, находящегося в цитоплазме клетки-хозяина и что экзогенномеченые лиганды могут транспортироваться внутрь вакуоли. Измененное распределение некоторых маркеров эндоцитозного пути и медленное рециклирование меченого трансферрина соответствует гипотезе о том, что хламидийная вакуоль взаимодействует с эндоцитозным путем клетки-хозяина. Хламидийная вакуоль не связана прочно с эндоцитозным компартментом. Это уникальная и динамическая органелла , которая имеет некоторые общие характеристики с рециклирующими эндосомами клетки-хозяина.

Взаимодействия между ранними и поздними эндосомальными компартментами , а также с аппаратом Гольджи, по-видимому, являются источником мембранных компонентов и нутриентов для реплицирующихся хламидий. Но при этом, как было показано Heinzen RA, Hackstadt T ( 1998 ), мембрана паразитоформной вакуоли хламидий представляет собой активный барьер между реплицирующейся бактерией и богатой жизненно необходимыми веществами цитоплазмой клетки-хозяина, так как не было обнаружено передвижения молекул с молекулярной массой менее 520 кДА из цитоплазмы в паразитоформную вакуоль. Следовательно, хламидийная паразитоформная вакуоль не является проницаемой для пассивной диффузии небольших молекул, а необходимые нутриенты получает только через открывающиеся в мембране каналы .

Данные **по клинической картине** различных видов хламидиоза достаточно разнообразны и обширны. Особенно интересны , на наш взгляд, новые данные об участии Chl.pneumoniae **в патогенезе атеросклероза** и сердечно-сосудистых заболеваний. **Кардиоваскулярные** заболевания являются лидирующими по морбидности и смертности во всем мире. Существуют множественные независимые факторы риска атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, включая возраст, пол, кровяное давление, индекс массы тела, курение, уровни липидов ( триглицериды, общий холестерин, липопротеиды холестерина высокой плотности, низкой плотности и очень низкой плотности ), мочевой кислоты, железа, гомоцистеина, гормонов, ренина, фибриногена, вязкость плазмы, количество лейкоцитов, степень аггрегации тромбоцитов.

Какова роль микроорганизмов в развитии кардиоваскулярных заболеваний? В течение нескольких лет разные группы исследователей сообщали о том, что респираторный патоген бактерия Chl.pneumoniae ассоциирована с болезнями коронарных артерий. Действительно, эти исследования показали, что хламидии являются независимым фактором риска , находящимся в более сильной связи с данной патологией, чем возраст, гипертензия и уровень липидов. Muhlestein et al. ( 1998 ) сообщили, что 79% проб, взятых из коронарных артерий пациентов после коронарной атероэктомии были положительны по хламидиям . Хламидии разрушают эндотелиальные клетки, вызывая триггерный иммунный ответ . Местные лимфоциты и макрофаги, стягивающиеся к месту инфекции , возможно, продолжают цикл разрушения и репарации.

Разрушенные клетки , включая инфицированные хламидиями артериальные эндотелиальные клетки - вызывают повышение высвобождения тканевых факторов прокоагулянтной активности, которые вызывают тромбоз и адгезию тромбоцитов. В исследованиях in vitro было показано, что тканевой фактор прокоагулянтной продукции в инфицированных клетках выше в 4 - 12 раз , чем в неинфицированных. Хроническое, индуцированное хламидиями, разрушение эндотелия, воспаление, адгезия тромбоцитов , тромбоз, пролиферация гладко-мышечной ткани и отложение холестерина приводят к формированию атером.

Продолжающееся размножение инфицирующего микроорганизма усугубляет патологический процесс, создает хронические условия, в которые вносят свой вклад дополнительные факторы, такие как диета и стресс, другие инфекции . В значительном количестве исследований (Ouchi K, Fujii B, Kanamoto Y, et al , 1998; Gupta S, Camm AJ 1996; Cacoub P, et al ,1997; Pai J, Knoop FC, et al, 1998; Gibbs RG, Carey N, Davies AH , 1998; Fryer RH, Schwobe EP, et al. 1997; Kuo C.C., Jackson L.A. et al, 1995 ) было также обнаружено, что бактерии Chl.pneumoniae в значительной степени ассоциированы с развитием атеросклероза и являются довольно распространенной причиной инфаркта миокарда и инсульта.

Эффект этот может быть результатом прямой колонизации стенок сосудов в процессе инфекции. Эта локальная инфекция напрямую влияет на стенку сосуда , результатом чего является прогрессирование атеросклероза, но может опосредованно активировать эндотелиальные аутоиммунные процессы . В других случаях, влияние хронической инфекции на прогрессирование атеросклероза может оказывать дополнительный эффект на повышение неспецифических воспалительных реакций во всем организме.

Как и другие варианты воспалительного ответа, хроническая бактериальная инфекция может увеличивать предсуществующие атеросклеротические образования путем повышения Т-клеточной активации, что может вносить свой вклад в разрушение внутренней поверхности "крышки" , приводящей к деструкции атеросклеротической бляшки изнутри, нарастанию атеросклеротического процесса, и , следовательно, дальнейшему повышению Т-клеточной активации и еще большей дестабилизации внутреннего содержимого и разрушению тромбоцитов, а в итоге к прогрессированию ишемического синдрома и значительному усилению атеросклеротического процесса. Следовательно, хроническая бактериальная инфекция может играть роль в инициации, прогрессии и дестабилизации атеросклеротических бляшек.

Ouchi K, Fujii B, Kanamoto Y, et al ,( 1998 ) предположили ассоциацию атеросклеротических кардиоваскулярных заболеваний с наличием инфекции Chl.pneumoniaе. Материал, полученный от симптоматических пациентов с коронарной болезнью сердца ( 29 ) и облитерирующим атеросклерозом ( 10 ) , которых подвергали эндоатероэктомии , исследовали на наличие Chl.pneumoniaе методом ПЦР, а также методом иммуногистохимического окрашивания с использованием специфических моноклональных антител. Среди 29 пациентов с болезнью коронарных артерий Chl.pneumoniaе была обнаружена у 13 , 16 и 20 в различных методах или их сочетаниях. Chl.pneumoniaе была также обнаружена в подвздошных артериях у 4 пациентов , 3, 5, 10 различными методами или их сочетаниями. По мнению Gupta S, Camm AJ ( 1996 ), недавно возникший интерес к взаимосвязи инфекции Chl.pneumoniaе и патогенеза и прогрессии атеросклеротических заболеваний основан на целом ряде эпидемиологических исследований , патофизиологических исследований, лабораторных экспериментов, животных моделях и на пилотных исследованиях по применению противохламидийных антибиотиков.

Является ли Chl.pneumoniaе прямой причиной атеросклероза ( и его последствий ) и способны ли антибиотики оказывать протективную роль в плане вторичных рецидивов заболевания остается неясным и необходимы дополнительные исследования. В работе Cacoub P, et al ( 1997 ) описаны системные васкулиты, вызванные хламидийной инфекцией. Доказано, ( Pai J, Knoop FC, et al.( 1998 ) ) что респираторный патоген Chl.pneumoniaе ассоциирован с окклюзивными васкулярными заболеваниями, включая атеросклероз и внутреннюю гиперплазию. Более того, использование иммуногистохимии, ПЦР, трансмиссивной электронной микроскопии и гибридизации in situ подтвердило взаимосвязь хламидиоза с патологией сосудов выявлением микроорганизма в очагах атеросклероза . Это подтверждено Gibbs RG, Carey N, Davies AH et al. ( 1998 ) доказавшими, что Chl.pneumoniaе обнаруживается в очагах атеросклероза прямыми и непрямыми методами значительно чаще, чем в стенке здоровых сосудов.

В опытах на животных моделях показано, что Chl.pneumoniaе может быть диссеминирована гематологически во время инфекции легких и, что она обусловливает четкий тропизм атеросклеротических образований. В работах in vitro показано , что Chl.pneumoniaе способны инфицировать, выживать и размножаться в клетках стенки сосудов человека и, что Chl.pneumoniaе может провоцировать клеточно-опосредованный цитокиновый ответ, который наблюдается как системно, так и локально.

Было показано, что, по крайней мере, 2 клиничеcки значимых антибиотика-макролида могут оказывать выраженное протекторное действие у пациентов с **инфарктом миокарда**. Более того, оказались успешными попытки в установлении терапевтической роли антибиотиков в лечении болезней периферических артерий. По данным Fryer RH, Schwobe EP, et al.( 1997 ) Chl.pneumoniaе оказалась связана с миокардиальными инфарктами и развитием атеросклероза, что было подтверждено эпидемиологическими данными, иммуногистохимическими и электронномикроскопическими исследованиями.

Механизмы этого процесса остаются неизученными. Для решения этого вопроса использовали культивируемые клетки эндотелия вен и проверяли, могут ли Chl.pneumoniaе и Chl. trachomatis ( типы H and L2/434/BU ) их инфицировать. Дополнительно определяли способность инфицированных клеток экспрессировать прокоагулянтные тканевые факторы (с помощью хромогенных субстратов), количественно оценивали адгезию тромбоцитов к клеткам, инфицированным хламидиями. Обнаружили, что типы Chl. pneumoniae, Chl. trachomatis тип H, и Chl. trachomatis L2/434/BU могут инфицировать человеческие эндотелиальные клетки вен и стимулировать экспрессию тканевого фактора, который достигает пика через 18 часов после инфицирования.

Адгезия тромбоцитов значительно повышалась , если эндотелиальные клетки инфицировались различными видами хламидий. Эти исследования, проведенные in vitro, предполагают возможный патогенный механизм, который может объяснить ассоциацию тромбообразования с инфекцией Chl.pneumoniae, включая патологическое увеличение тканевого фактора человеческими эндотелиальными клетками, которые усиливают локальное склеивание тромбоцитов. Влияние хламидийной инфекции на патогенез аутоиммунных заболеваний органов дыхания - вопрос во многом спорный. С одной стороны, были получены четкие доказательства роли инфекции Chl.pneumoniae в развитии астмы ( Szulakowski P, Pierzchala W ( 1998 ), Hahn DL, Dodge W, McDonald R ( 1991,1998 )), но многие исследователи сомневаются в справедливости данной гипотезы, что вполне объяснимо, учитывая достаточно широкое распространение данной инфекции во многих странах мира на сегодняшний день .

По мнению Hahn DL, McDonald R et al. ( 1998 ) Chl.pneumoniae может вызывать острые респираторные заболевания ( синуситы, бронхиты, пневмонию). Авторы считают, что острая респираторная инфекция Chl.pneumoniae может привести к развитию астмы. Хронический бронхит, острые респираторные заболевания Chl.pneumoniae у ранее не болевших, неастматических пациентов могут привести к хронической астме. Следовательно, пациенты с этой патологией должны быть исследованы на присутствие Chl.pneumoniae. Итак, Chl.pneumoniae является наиболее частой причиной острых и персистирующих инфекций респираторного тракта, может приводить к осложнениям в ивде отитов.( Falck G, Engstrand I, et al. (1998) .

Korman TM, Turnidge JD, Grayson ML et al.( 1997 ) описали пациента с инфекцией Ch.pneumoniae , у которого была обнаружена **церебральная дисфункция**, сопровождающаяся расстройством дыхания, которое пришлось поддерживать путем искусственной вентиляции легких. Chl.pneumoniae является важным респираторным патогеном с множеством клинических проявлений, включая неврологические синдромы, и довольно часто обнаруживаемую при менингоэнцефалитах и других неврологических осложнениях. Таким образом, следует обязательно включать обследование на хламидиоз при различных церебральных дисфункциях.

Может ли хламидийная инфекция быть связанной со **злокачественным ростом**? Согласно данным Anttila TI, Lehtinen T, Leinonen M, et al. ( 1998 ), это в достаточной степени вероятно, учитывая, что маркеры хронической инфекции Chl.pneumoniae ассоциированы с раком легких. Авторы данной работы исследовали взаимосвязь между хронической хламидийной инфекцией (Chl.pneumoniae и Chl.trachomatis) и злокачественными лимфомами у 72 пациентов с лимфомами . Они обнаружили высокую степень их корреляции в виде присутствия иммунных комплексов к Chl.pneumoniae у больных с неходжкинской лимфомой .

До сих пор не определены основные механизмы, лежащие в основе развития **реактивных артритов**, развивающихся после инфицирования хламидиями. Являются ли синовиоциты естественными клетками-хозяевами хламидий, служат ли резервуаром инфекции в организме? Каковы механизмы инициирования и развития аутоиммунных процессов в тканях суставов? По-видимому, в их основе лежат особенности организации генома хламидий, при которой вследствие длительного паразитического существования внутри клеток эукариотических хозяев, сложилась такая филогенетическая мозаика генов хламидий, при которой продукты генов, происходящих от эукаритов экспрессируются на поверхности внешней мембраны хламидий, что может играть определенную роль в нарушении механизмов нормальной иммунологической толерантности организма-хозяина и приводить к развитию иммунного ответа организма-хозяина против собственных антигенов. Феномен "молекулярной мимикрии" был описан в ряде работ, но получает все больше подтверждающих данных.

Braun J, Tuszewski M, et al ( 1997,1997 ) при исследовании методами ПЦР внутрисуставного присутствия ДНК 8 видов бактерий показали,что бактерии, возможно, играют критическую патогенетическую роль в развитии реактивного артрита и других форм спондилоартропатий, а также болезни Лайма. Однако, хотя и существуют доказательства локальной персистенции бактериальных антигенов внутри суставов, тем не менее до сих пор не существовало методов прямого определения жизнеспособных микробов в периферических суставах. В данной работе определяли ДНК отдельных видов бактерий в синовиальном материале методом ПЦР. Применение молекулярных технологий позволило одновременно определять 8 бактериальных геномов при артритах .

Биопсию брали из крестцовых связок пациентов реактивным артритом, недифференцированным спондилоартритом , недифференцированным олигоартритом, ювенильным хроническим артритом , ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом , чтобы исследовать на содержание бактериальной ДНК. Полученные образцы проверяли на наличие ДНК следующих бактерий: Chl. trachomatis, Chl. pneumoniae, Yersinia enterocolitica, Salmonella enteritidis, Campylobacter jejuni, Shigella flexneri, Klebsiella pneumoniae, и Borrelia burgdorferi. Бактериальную ДНК обнаружили в периферических суставах, а также в крестцовых. Отсутствие бактериальной ДНК у пациентов со спондилоартритами объясняется , возможно, наличием аутоиммунных механизмов , включаемых на поздних стадиях болезни.

Бактериальную ДНК обнаружили в периферических суставах пациентов с олигоартропатиями и хроническим ювенильным артритом , ( но не в случаях реактивного артрита ), неспецифических спондилоартропатий, или ревматоидного артрита. Определение бактериальной ДНК в синовиальном материале методом ПЦР дает полезную диагностическую информацию, особенно в тех случаях, когда присутствуют несколько микробов или антитела не определяются. Невозможность обнаружения бактериальной ДНК у пациентов с реактивным артритом и неспецифическими спондилоартропатиями связана, вероятно, с длительностью заболевания и предполагает, что здесь включаются аутоиммунные механизмы поздних стадий болезни.

Inman RD, Chiu B ( 1998 ) использовали экспериментальную модель в виде стабильных клеточных линий синовиоцитов, полученных из суставов крыс, которые сокультивировали с Chl.trachomatis таким образом, что происходило микробное заражение клеток, которые затем инъецировали внутрь сустава, разделяя раннюю и позднюю фазы инфекции. Ранняя фаза характеризовалась интенсивным преимущественно нейтрофильным синовитом, ограничивающим подвижность сустава, диссеминацией хламидий в печени и в селезенке, наличием жизнеспособных хламидий в суставах. Поздняя фаза характеризовалась значительной смешанной мононуклеарной инфильтрацией в суставе, его диспластическими изменениями, развивающейся затем частичной репарацией, отсутствием живых хламидий и развитием выраженного гуморального процесса. Эта модель показала, что интенсивный синовит может быть индуцирован этим внутриклеточным патогеном и что синовиоциты являются реальными клетками-хозяевами для хламидий и могут функционировать как естественный резервуар инфекции в организме.

Rodel J, Straube E et al ( 1998 ) при изучении способности хламидий стимулировать цитокиновый ответ у фибробластоподобных синовиоцитов в культуре инфицировали их Chl.trachomatis серотипа Е . Оказалось, что эти клетки способны поддерживать рост хламидий в системах in vitro. Chl.trachomatis стимулировала синовиоциты к продукции IL-6, TGF-beta, GMCSF, а IL-1 бета повышал продукцию IL-6 и GMCSFв инфицированных клетках. Обработка интерфероном-гамма приводила к высвобождению TNF-альфа в ответ на хламидийную инфекцию. Таким образом, индуцированный хламидиями цитокиновый ответ синовиальных фибробластов может вносить свой вклад в изменение синовиальной мембраны , вызывая воспаление.

Yin Z, Braun J, Neure L, Wu P, et al. ( 1997 ) исследовали, присутствует ли предоминантный тип 1 Т-хелперов ( Th1 ) или Th2 цитокиновый паттерн в суставах пациентов с реактивными артритами или уровни цитокинов могут модулироваться другими цитокинами или антицитокинами. 11 пациентов с реактивными артритами, развившимися вследствие инфекций Chl.trachomatis, Yersinia enterocolitica, или Salmonella enteritidis были обследованы на присутствие Th1/Th2 цитокинов в суставах. Обнаружено, что после стимуляции специфическими бактериями мононуклеары синовиальной жидкости секретируют низкие количества инфтеферона-гамма и TNF-альфа, но высокие количества IL-10. IL-10 отвечает за супрессию IFN-гамма и TNF-альфа. Эти данные указывают, что Th2 цитокиновый паттерн необходим для элиминации ассоциированных с реактивными артритами бактерий. Следовательно, баланс IL10-IL-12 играет критическую роль в регуляции цитокинового паттерна в суставах больных реактивными артритами.

Согласно Gerard HC, Kohler L, Branigan PJ, Zeidler H, et al. (1998) главным клеточным хозяином персистирующей синовиальной инфекции Chl.trachomatis являются макрофаги. В результате инфекции в культуре человеческих моноцитов-макрофагов последние приобретали аберрантную морфологию и не продуцировали новых элементарных телец, что, по-видимому, отражает ситуацию внутри сустава. Важно, что гены, кодирующие 57 кДа hsp 60 белок экспрессируются бактерией уже через 10 дней после инфицирования культуры , но уровни транскриптов гена главного белка внешней мембраны хламидий ( omp1 ) , как оказалось, регулируются дополнительно.

Вестерн-анализ этих поздних белков подтвердил присутствие генного продукта hsp60 и явное отсутствие главного белка наружной внешней мембраны хламидий в инфицированных моноцитах. Таким образом, во время начинающейся инвазии моноцитов человека in vitro хламидии не продуктивны, но метаболически активны, что подтверждает паттерн их транскрипционной активности. Все это в высокой степени соотносится с известным персистированием инфекции Chl.trachomatis в синовиальной ткани in vivo.

Deane KH, Jecock RM, Pearce JH, Gaston JS ( 1998 ) охарактеризовали эпитоп внутри 60кДа hsp60 белка, распознаваемый HLA-DRB1\*0401рестриктированными Т-клеточным клоном, полученным у пациента с **реактивным артритом** . Оказалось, что для эффективного распознавания важна средняя длина пептида, а также наличие валина. Оптимальный ответ наблюдали с 14-членным пептидом .

Последовательность определенного эпитопа была идентичной hsp 60 из обоих видов Chl.trachomatis и Chl. pneumoniae. В связи с достаточно широким распространением хламидийной инфекции во всем мире,( только в США выявляют около 2.5 млн новых случаев в год ), в последнее время значительно возросло количество данных о ее повреждающем воздействии на репродуктивную систему . В большем проценте случаев восходящие генитальные инфекции являются полимикробными ( Judlin P ( 1998)). Chl.trachomatis часто сочетается с E.coli , стрептококками и анаэробными инфекциями.

Диагностика хламидийной инфекции трудна , так как обычные симптомы: боли в нижней части живота и цервикальные нарушения не имеют специфичности или могут полностью отсутствовать. При исследовании на генитальный хламидиоз обязательны бактериологические исследования внутриматочных и внутрицервикальных проб. Считают, что Chl.trachomatis является главным патогеном репродуктивного тракта. Оказалось также, что иммунопатологические механизмы хламидиоза в отношении органов и тканей репродуктивного тракта, как и в случае поражения суставов, опосредованы инициированием аутоиммуной реакции через белок hsp60 .

Sziller I, Witkin SS, Ziegert M, Csapo Z, Ujhazy A, Papp Z ( 1998 ) изучали клинические и гистологические корреляции иммунореактивности к Chl.trachomatis и к эпитопам hsp60 среди женщин с **эктопической беременностью**. Серологический ответ к 13 синтетическим пептидам, соответстующим главным эпитопам hsp60 определяли у 67 женщин с эктопической беременностью и у 45 женщин с самопроизвольными выкидышами. **Сальпингит** был обнаружен в 43.3% случаев пациенток с внематочной беременностью.

Его наличие коррелировало с антителами к двум эпитопам hsp60 ( от 260-271 а.о. и 411-422 а.о.). Антитела к этим двум эпитопам по сравнению с другими 5 эпитопами были выявлены у больных с формированием спаечного процесса в области придатков матки. Антитела к эпитопам 260-271 и 188-199 выявлялись у пациенток с воспалениями малого таза. Пациенты с эктопической беременностью имели больший по сравнению с внутриматочной локализацией беременности уровень антител IgG к Chl.trachomatis. Женщины, инфицированные Chl.trachomatis и с положительной иммунореактивностью по отношению к эпитопам hsp60, имели большую частоту сальпингитов и спаек. Наоборот, пациенты, позитивные только по отношению к антителам к Chl.trachomatis не отличались от серонегативных пациентов по этим категориям. Следовательно, индукция спаечного процесса в присутствии Chl.trachomatis определяется наличием антител к hsp60.

Похожее исследование, но на более обширном клиническом материале провели Kligman I, Grifo JA, Witkin SS ( 1996 ), которые также пришли к выводу, что экспрессия hsp 60 является одним из механизмов, ведущих к локальной активации макрофагов и Т-лимфоцитов и высвобождению цитокинов. Женщины со спаечным процессом имели повышенное количество антител к Chl.trachomatis и hsp60 в перитонеальной жидкости.

Присутствие hsp60 связывают также с развитием **перигепатитов и спаечного процесса.** Money DM, Hawes SE, Eschenbach DA, ( 1997 ) в проспективном исследовании 157 женщин с клиническим диагнозом пельвиолярного воспаления. У 27 женщин лапароскопически обнаружили перигепатит и сальпингит, по сравнению с 46 пациентками с одним только сальпингитом. Антитела к хламидийному hsp60 обнаружили у 67% пациентов перигепатитно-сальпингитной группы и в 28 % случаев в группе с одними сальпингитами. Средний титр был значительно выше в первой группе. По сравнению с женщинами с одним только сальпингитом пациенты с перигепатитом и сальпингитом не имели значительных клинических или микробиологических различий между группами, но демонстрировали значительно большее присутствие спаек и более высокие титры антител к hsp60 белку хламидий.

В работе Claman P, Honey L et al, ( 1997 ) определяли присутствие главного белка внешней мембраны ( МОМР ) Chl.trachomatis в ткани фаллопиевых труб женщин с **бесплодием и с хроническим сальпингитом**, а также с билатеральной окклюзией труб. МОМР был обнаружен в образцах из фаллопиевых труб у 11 из 56 пациентов . Средний титр IgG антител против хламидий был значительно выше у женщин с наличием МОМР, чем у пациентов без этого антигена.

Следовательно, присутствие МОМР ассоциировано с хроническим сальпингитом и с трубной окклюзией. Задачей исследования Mol BW, Dijkman B, Wertheim P.et al.( 1998) явилось определение дискриминационных значений титров к хламидиям в диагностике патологии труб у больных с бесплодием. Общее количество пациентов составило 2729 женщин с субфертильностью в 23 самостоятельных исследованиях, которые привели к важному выводу о том, что диагностическая значимость титров антител к хламидиям методами ELISA, микрофлюоресцентным или иммунофлюоресцентным в диагностике любой трубной патологии вполне сравнимо с результатами ГСГ при диагностике трубной окклюзии.

Как влияет хламидийная инфекция на гормональную функцию яичников? Согласно данным целого ряда исследователей хламидиоз вызывает значительные изменения овариальной функции. Так, Crowley T, Horner P, et al. ( 1997 ) исследовали 1055 женщин на наличие Chl.trachomatis методом ELISA. Из 1022 проанализированных проб, взятых из шейки матки и уретры Chl.trachomatis была обнаружена в 8.8% случаев в одном из сайтов, в 2.3% случаев в обоих сайтах , 4.9% случаев только в пробах из шейки цервиксе и 1.5% случаев только из уретры. Таким образом, в образцах из уретры хламидии обнаружили в 17% случаев.

Анализ 808 женщин с регулярным менструальным циклом показал связь выявления Chl.trachomatis с приемом комбинированных контрацептивов, фазой цикла, возрастом и состоянием шейки матки. Значительно большая частота хламидиоза была обнаружена при взятии образцов во второй половине цикла. Возраст и состояние эндоцервикса оказались более важными **факторами риска** заболевания, чем контрацептивы или менструальный цикл. Не менее важные доказательства влияния хламидийной инфекции на гормональный статус яичников были получены при исследовании групп больных бесплодием при проведении процедур IVF (Sharara FI, Queenan JT Jr, Springer RS, et al.( 1997 ) Keay SD, Barlow R, Eley A, Masson GM, et al.( 1998 )).

Целью данных работ явилось изучение влияния инфекции Chl.trachomatis на эффективность стимуляции овуляции гонадотропинами. Исследовали 242 пациенток, проходящих циклы IVF ( 81 пациент в контроле ). 94 пациентки с недостаточным ответом на овариальную стимуляцию, определились в программе ежедневной стимуляции 300 IU ФСГ . У 148 пациенток был получен хороший ответ на стимуляцию. Сывороточные уровни IgG к хламидиям определяли методом ELISA. Значительно более высокая частота обнаружения сывороточных антител к хламидиям наблюдалась у пациентов со сниженным ответом на стимуляцию ФСГ.Это позволяет думать о неблагоприятном влиянии инфекции Chl.trachomatis на овариальную функцию.

В другой работе Sharara FI, Queenan JT Jr, Springer RS, et al. ( 1997 ) исследовали сывороточные уровни IgG у большого числа пациентов при проведении процедуры IVF: 194 женщины до 40 лет , прошедшие в общей сложности 316 циклов IVF . У 107 женщин ( 55,2 % ) при этом были выявлены повышенные сывороточные уровни антител класса IgG против хламидий. В результате IVF были получены две эктопические беременности в группе с положительными титрами и ни одной в группе с отрицательными титрами.

Экспериментальные данные , полученные на животных моделях представляют собой прямое доказательство **нарушения гормональной функции** яичников при инокуляции Chl.trachomatis. Pal S, Hui W, Peterson EM, de la Maza LM ( 1998 ) исследовали факторы, влияющие на индукцию бесплодия на модели хламидийной инфекции генитального тракта у мышей. Самкам мышей С3Н интравагинально инокулировали различные дозы Chl.trachomatis, в результате чего у них развивался целый ряд клинических проявлений от бесплодия до бессимптомных выкидышей, причем инфекцию в средних и верхних отделах генитального тракта обнаруживали в большем проценте случаев у мышей, инфицированных во время лютеиновой фазы, чем во время фолликулярной. Эти результаты указывают, что быстрое терапевтическое вмешательство может позволить избежать последствий инфицирования хламидиями и предполагает, что гормональные факторы играют решающую роль в патогенезе заболевания.

Мы исследовали кривые базальной температуры, уровни антител класса IgG против мембранного липополисахаридного антигена Chl.trachomatis, сывороточные уровни прогестерона ( в периферической венозной крови на 22-23 день менструального цикла ) у 15 женщин с бесплодием длительностью не менее 8 месяцев и обнаружили значительную корреляцию между возрастанием титров антител к Chl.trachomatis и снижением уровней прогестерона ( менее 7 нг\мл ), кривая базальной температуры у таких больных была монофазной или имела снижение базальной температуры ( менее 37"С ) уже через 2-3 дня после среднециклового подъема. Наши данные подтверждают значительное влияние инфекции Chl.trachomatis на функции яичников и , в частности, на функцию желтого тела, что может в определенных случаях являться причиной прерывания беременности на ранних сроках.

Какова **ультраструктура** инфицированного Chl.trachomatis **эндоцервикса**? На животных моделях было показано ( Phillips DM, Burillo CA, 1998 ), что если в начале инфекции наблюдается значительное количество элементарных телец на поверхности эпителиальных клеток , то через 2 дня после инфицирования они включают в себя значительное количество ретикулярных телец и некоторое количество промежуточных форм. В процессе инфекции in vivo может происходить разрушение хламидийных включений внутри цитоплазмы инфицированных клеток, в результате чего формируются аберрантные и миниатюрные ретикулярные тельца, описанные как персистирующие формы хламидий. Следовательно, уже в процессе инфицирования цервикального эпителия в некоторых клетках формируются персистирующие формы хламидий.

Fejgin MD, Cohen I, Horvat-Kohlmann M, ( 1997 ) исследовали наличие внутриматочной фетальной хламидийной инфекции у 26 женщин, у которых был получен положительный результат на присутствие специфичных IgA, IgG IgM антител к Chl.trachomatis в сыворотках пупочного канатика. Было обнаружено, что 34.6% обследованных женщин имели значительные уровни антител к Chl.trachomatis в сыворотке пупочного канатика , что указывает на внутриматочную инфекцию. Эти данные указывают, что существует низкий , но вероятный риск внутриматочной передачи инфекции в результате присутствия ее в нижний отделах генитального тракта.

Хламидии в достаточно большом проценте случаев являются причиной **мужского бесплодия.** Мы считаем, что существует по крайней мере несколько взаимодействующих механизмов повреждения мужской репродуктивной системы в процессе развития хламидийной инфекции. Gorpinchenko II, Dobrovol'skaia LI ( 1997 ) показали, что при исследовании мужчин с воспалительными заболеваниями половых органов хламидии обнаруживаются до 57.1% случаев уретритов, уретропростатитов и бесплодия, причем чаще в ассоциации с другими видами микроорганизмов ( бактерии, протозоа, грибы рода Candida и т.д. ). Можно предположить , что хламидийная инфекция является ведущим патогенетическим звеном по отношению к другим видам инфекций, поскольку нарушает непосредственно функции первичного защитного звена - макрофагального.

По-видимому, первичным механизмом повреждения различных отделов мужского репродуктивного тракта является инфицирование хламидиями эпителиоцитов и местных макрофагов. Заражение эпителиоцитов хламидиями ведет к тому, что эти клетки начинают секретировать цитокины и активировать макрофаги. Эта защитная реакция не представляет большой опасности для хламидий. В то же время метаболиты реактивного кислорода макрофагов ( " респираторный взрыв" ) повреждают как сами макрофаги, так и эпителиоциты, благодаря активации перекисного окисления липидов ( ПОЛ ) и разрушению двойного фосфолипидного слоя мембран собственных клеток. Далее, активированные макрофаги секретируют ряд цитокинов ( интерферон-гамма , фактор некроза опухолей-альфа, интерлейкин-1 ), которые приводят к активации фибробластов и эпителиальных клеток и , в том числе , возрастанию адгезивной способности мембран расположенных рядом непораженных клеток и быстрейшему их инфицированию. К нарушению целостности слизистой оболочки приводит и повреждение эндотелия микрососудов мужского репродуктивного тракта, что приводит к нарушениям микроциркуляции. Способность Chl. trachomatis тип H, и Chl. trachomatis L2/434/BU инфицировать стенки эндотелия вен была показана Fryer RH, Schwobe EP, et al.( 1997 ) , что также стимулирует процес тромбообразования и приводит к нарушениям микроциркуляции.

Известно, что процесс созревания сперматозоидов регулируется как тестостероном и ФСГ, так и местными тканевыми факторами, в том числе - продуктами макрофагов. Можно предположить, что при наличии реплицирующихся хламидий внутри тестикулярных макрофагов паттерн их секреции будет значительно изменен, что с свою очередь должно приводить к нарушениям функций клеток Сертоли, процессов нормальной дифференцировки зародышевых клеток, а также функций ряда ферментов биосинтеза тестостерона. Действительно, Cengiz T, Aydoganli L, Baykam M, et al. ( 1997 ) обнаружили , что при наличии хламидийной инфекции изменяются концентрация сперматозоидов, их морфология и подвижность.

Другим патогенетическим механизмом нарушения мужской репродуктивной функции является, по-видимому, инициация аутоиммунных процессов. Так, Munoz MG, Jeremias J, Witkin SS ( 1996 ) исследовали присутствие hsp60 в семенной плазме и его влияние на антиспермальный иммунитет или на локальный иммунный ответ к Chl.trachomatis . Hsp60 присутствовал в сперме 14.1 % мужчин , 18.85 % мужчин имели антиспермальные антитела, 25% были положительны по IgA против хламидий и 26.6% имели hsp60- mРНК. Присутствие hsp60 в сперме коррелировало с антихламидийными IgA , hsp60- мРНК и антиспермальными антителами. Таким образом, hsp60 присутствовал в растворимой форме в сперме в первую очередь тех мужчин, которые имели выраженную иммунную активацию по отношению к Chl.trachomatis в их генитальном тракте Horner PJ, Cain D,

McClure M, et al. ( 1997 ) исследовали присутствие Chl.trachomatis у 90 мужчин с **острыми негонококковыми уретритами** после 10-92 дней лечения методами ПЦР и прямой флюоресцентной пробы с антителами. В начале заболевания и во время лечения определяли также hsp60 . У 62 ( 69 % ) мужчин хронический уретрит развился в процессе лечения, а после лечения Chl.trachomatis обнаружили только у двух мужчин.

Антитела к hsp60 белку были ассоциировались с развитием хронического уретрита между 10 и 92 днями лечения. Эти результаты подтверждают точку зрения о том, что иммунный ответ на hsp60 очень важен для развития хронического негонококкового уретрита . Можно предположить, что хронический негонококковый уретрит это не закономерное продолжение персистенции хламидий в уретре, а представляет собой аутоиммунное заболевание, спровоцированное первичным присутствием этой инфекции и его дальнейшее развитие не требует наличия самого микробного агента.

Логически следовало бы ожидать, что дополнительным механизмом повреждения сперматогенного эпителия при хламидиозе будет стимуляция и выработка антиспермальных антител, но не все исследователи поддерживают это положение. Так, Eggert-Kruse W, Rohr G, Probst S, Rusu R et al. ( 1998 ) у пациентов с асимптоматическим бесплодием не обнаружили значительной взаимосвязи присутствия антиспермальных антител в сыворотке и образцах спермы, дифференцированных по результатам МАР - теста - ( IgA, IgG ) и микробной колонизацией эякулята широким спектром микроорганизмов. Не было обнаружено какой-либо взаимосвязи между антиспермальными антителами и микробными популяциями у их партнерш , даже если у них были выражены признаки воспаления генитального тракта. Более того, выявление антиспермальных антител не коррелировало с воспалительными изменениями придаточных мужских желез.

Мы, однако, считаем МАР-тест недостаточно чувствительным для обоснования подобных утверждений и поэтому для определения антиспермальных антител класса IgG в сыворотке крови больных хламидиозом использовали ИФА. Мы обнаружили антиспермальные антитела одновременно с высокими титрами антител к хламидиям в 26.5% всех обследованных случаев хламидиоза, при этом наличие антиспермальных антител в высокой степени коррелировало с величиной титра антител к хламидиям, которую считают зависимой от длительности заболевания.

Согласно полученным нами данным при тестировании антиспермальных антител класса IgG, антител ( IgG ) против липополисахаридного антигена хламидий, антител ( IgG ) к цитомегаловирусу ( реактивы фирм Seratec, HUMAN, Medac, метод ELISA, система GLP, ИФА-фотометр STAT FAX 303+ ) у 40 больных хроническим **простатитом** , хламидийная инфекция в 65% случаев и в 100% случаев сочеталась с цитомегаловирусной инфекцией. По-видимому, итоговая микст-инфекция вызывает образование антиспермальных антител, которые мы обнаружили в 26.5% случаев. Известно, что цитомегаловирус поражает клетки эндотелия, причем, интересно, что патофизиологической манифестацией заболевания является разрушение эндотелия, фибробластов и гладкомышечных клеток. Следующим важнейшим сайтом для инфекции являются эндотелиальные клетки, которые слущиваются с поверхности сосудов и циркулируют в периферической крови, и , по-видимому, способствуют распространению вируса в организме.

Поскольку мы обнаружили повышенные титры антител к цитомегаловирусу в 100% случаев у обследованных пациентов с хроническим простатитом, мы полагаем, что простата является также органом - мишенью цитомегаловирусной инфекции, что может, в свою очередь, являться ведущим патогенетическим звеном для сопутствующих инфекций, в том числе хламидийной. Частота поражения мужских вспомогательных желез Chl.trachomatis по данным различных авторов варьирует от 8% до 56%, но мы считаем, что эта вариабельность обусловлена как популяционными различиями, так и применением различных методов диагностики.

Действительно, Benson S ( 1992 ) также показал присутствие цитомегаловируса в тканях простаты у больных хроническим простатитом. Как известно, простатит поражает от 25 до 50 % всех взрослых мужчин. Распознают 4 клинические категории простатита: острый и хронический бактериальный простатит, небактериальный простатит и простатодинию. Некоторые авторы считают, что в 90% случаев этиология хронического простатита неизвестна, но многие авторы и мы разделяем эту точку зрения считают, что в основе данного заболевания лежат вирусные и бактериальные инфекции.

При инфекциях усиливаются процессы перекисного окиления липидов практически во всех тканях мужской мочеполовой системы, что приводит к разрушению клеточных мембран, снижению рецепции местных тканевых гормонов, нарушению экспрессии рецепторов андрогенов в тестикулах, снижению обеспеченности тканей кислородом и активности антиоксидантных систем. При хламидийной и сопутствующих инфекциях мужских вспомогательных желез снижается их оксигенация и уровни ключевых цитокинов. Анатомическая близость источника массивной микробной диссеминации , в том числе цитомегаловирусной - прямой кишки , а также особое строение простаты , в которой снижено присутствие кровеносной и лимфатической систем, обусловливает высокую частоту хронических заболеваний мужских вспомогательных желез.

Обследование биопсийного материала методами ПЦР в исследованиях Krieger JN, Riley DE, Roberts MC, Berger RE ( 1998 ) выявило не только присутствие микоплазм, хламидий или трихомонад у части обследованных пациентов с хроническим простатитом, но также и мРНК других микроорганизмов, некультивируемых в обычных условиях, но присутствующих в простате, особенности анатомического строения которой позволяют ей служить резервуаром для многих микроорганизмов, которые не обнаруживаются традиционными методами. Эти организмы могут быть связаны с признаками воспаления в соке простаты.

Таким образом, молекулярные методы позволяют увеличить возможности для идентификации микроорганизмов, некультивируемых в обычных условиях у пациентов с хроническим простатитом. Ostaszewska I, Zdrodowska-Stefanow B, ( 1998 ) при обследовании 78 мужчин с симптомами хронического и подострого простатита на содержание антител класса IgG против хламидий обнаружили повышенные уровни этих антител у 30.4% пациентов с простатитом и у 8.3% пациентов с простатодинией. Corradi G, Bucsek M, Panovics J, et al. ( 1996 ) показали присутствие Chl. trachomatis в простате методами электронной микроскопии и гибридизации in situ.

Возможно ли **самоизлечение** от хламидий? Мы в нашей практике наблюдали только 2 таких случая (из 120), но Parks KS, Dixon PB et al. (1997) по результатам культурального теста обнаружили этот феномен у 32% больных. Следовательно, опосредованное иммунной системой организма-хозяина освобождение от инфекции присутствует у небольшого количества пациентов.

Каковы должны быть с точки зрения биологии вида **основные принципы лечения** хламидиозов? Как это следует из основных закономерностей взаимодействия хламидий и иммунной системы при лечении таких больных необходимо проведение иммуномодулирующей терапии, такой, которая бы стимулировала цитотоксические Т-лимфоциты на реакцию против инфицированных хламидиями клеток.

По нашим данным и по данным ряда авторов , таким требованиям отвечает назначение препаратов гамма-интерферона . При этом важно, что низкомолекулярные индукторы гамма-интерферона вызывают образование недостаточного количества гамма-интерферона у иммуноослабленных предсуществующей инфекцией пациентов, что практически во всех случаях приводит к персистенции хламидий, что , в частности, выражается в увеличении титров противохламидийных антител класса IgG и сопровождается усилением симптоматики заболевания после стандартных курсов индукторов( циклоферон, амиксин и др. ) .

Так, мы наблюдали результаты лечения 30 больных мужчин, инфицированных Chl.trachomatis , получавших терапию: клацид ( доксициклин ) , циклоферон, нистатин, ципролет в рекомендованных дозировках в виде стандартного курса , через 2 месяца после окончания лечения наблюдали вместо ожидаемого снижения титров антител класса IgG , увеличение величины титров в 2 раза. По-видимому, недостаточная стимуляция выработки собственного интерферона, полученная при данном способе лечения , только стимулировала непродуктивный фагоцитоз. Мы считаем также, что данному типу пациентов нельзя назначать массаж простаты и физиопроцедуры без одновременного применения антибиотиков. Пациентам с синдромом Рейтера и наличием антител к Chl. trachomatis не могут быть рекомендованы мануальная терапия, массаж и физиопроцедуры на область суставов и различных отделов позвоночника до полного излечения от хламидиоза. Очень важно , что после излечения данная группа пациентов должна исследоваться с частотой 1 раз в 2 месяца в течении не менее 2 лет на наличие антител к Chl. trachomatis .

Итак, хламидиоз - это широко распространенное заболевание, отвественное за широкий круг патологии органов и тканей. Истинный патогенез хламидиоза , как рецидивирующей инфекции, заключается в персистенции, которая может активировать иммунную реактивность. При текущей инфекции бесчисленное число факторов с ингибиторным или модифицирующим эффектом, действующих со стороны организма-хозяина могут вызывать изменения в системе "бактерия -хозяин", позволяющие организму сохранять непродуктивную фазу роста хламидий. Аномальные или персистирующие хламидии распознаются широким рядом клеток иммунной системы. Бесчисленные факторы, связанные с персистенцией хламидий предполагают изначальную генетическую гибкость систем их репродукции, и , следовательно, иммуногенных детерминант , экспрессирующихся на клеточной поверхности.

Взаимодействие любого внутриклеточного паразита ( хламидий , цитомегаловируса, и др.) с клеткой-хозяином сопровождается ее гетерогенизацией, формированием новых антигенов, идентичных аллогенным и ксеногенным. При хронической инфекции в организме поддерживается высокий уровень аутосенсибилизации данными антигенами, включающими детерминанты тех клеточных систем, в которых патоген размножается. В результате повторяющиеся эпизоды инфекции вызывают хроническое воспаление, связанное с патологической стимуляцией иммунной системы продуктами детритного происхождения.

С другой стороны, патологическая стимуляция иммунной системы, выражающаяся развитием различных аутоиммунных реакций инициируется и поддерживается циркуляцией хламидийных антигенов, имеющих общие эпитопы с рядом антигенов человеческого организма. Это белки теплового шока , а также L7 - один из рибосомальных белков, наиболее часто взаимодействующих с антителами при ревматических аутоиммунных заболеваниях. Механизмы этого феномена обусловлены специфическими особенностями организации генома хламидий, которая является эволюционно и молекулярно-генетически обусловленной, когда в результате "генетического дрейфа" и эволюционного отбора в направлении "молекулярной мимикрии" антигенов микробной поверхности в хламидийном геноме обнаруживаются как отдельные нуклеотидные последовательности, характерные для организма-хозяина и несвойственные другим бактериям, так и целые гены, кодирующие и отдельные фрагменты специфических эукариотических белков, и различные ферментные и репликативные системы .

Другая часть общего патофизиологического механизма хламидийной инфекции обусловлена реакциями защитных систем организма-хозяина, благодаря которой при хламидийной инфекции развивается воспаление, приводящее к повреждению тканей и развитию различных осложнений. На поражение хламидиями эпителиальные клетки , основной сайт хламидийной инфекции в организме, реагируют up-регуляцией экспрессии мРНК и секрецией провоспалительных цитокинов IL8, GRO-альфа , GM-CSF и IL6. Важно, что в противоположность быстрой и непродолжительной индукции цитокинов, следующей после инфекции другими инвазивными бактериями, эпителиальный ответ на хламидии откладывается на 20-24 часа после инфицирования, т.е. на время длительности жизненного цикла хламидий и требует белкового синтеза.

При этом повышенная секреция провоспалительных цитокинов может быть опосредована IL-1-альфа, который высвобождается при лизисе инфицированных эпителиальных клеток и может повышать воспалительный ответ путем стимулирования цитокиновой продукции неинфицированными соседними клетками. По сходному цитокиновому механизму обеспечивается инициирование и протекание воспалительного процесса в суставах, когда Chl.trachomatis стимулирует синовиоциты к продукции IL-6, TGF-beta, GMCSF, а IL-1 бета повышает продукцию IL-6 и GMCSF инфицированных клеток.

Ключевую роль во взаимодействии хламидийной инфекции с иммунной системой организма-хозяина играет синтез интерферона-гамма. Показано, что при достаточной стимуляции интерфероном-гамма цитотоксических лимфоцитов происходит лизис инфицированных хламидиями клеток, из которых выходят во внеклеточную среду незрелые и нежизнеспособные промежуточные формы хламидий, что и лежит в основе освобождения организма от инфекции.

Следующим критическим моментом освобождения организма от инфекции является поляризация Т-клеточного ответа макрофагами, опосредованная как интерфероном-гамма, так и IL4 , продукция которого ведет к ответу Th1-типа, способного уничтожить хламидийную инфекцию. Следовательно, исходно организм располагает предсуществующими защитными механизмами , эффективно уничтожающими хламидии. Но эти механизмы достаточно сложны, многофакторны и в итоге оказывается , что пути дальнейшего распространения инфекции зависят от состояния макрофагальной функции, от функций других иммунокомпетентных клеток , от способа переключения цитокинового ответа по Th1 или Th2 типу, уровней секреции цитокинов, от уровня иммуноопосредованной секреции NO и многих других факторов, которые еще предстоит определить.

Итак, многочисленные данные о биологии хламидий приводят к выводу о необходимости возможно более ранней диагностики различных видов хламидиоза, проведения такого обследования, если не в скрининговом порядке, то при ряде довольно широких показаний, например, при раннем развитии атеросклероза, при астме, при неврологических нарушениях , окклюзии фаллопиевых труб, хроническом простатите, лимфаденитах и т.д. Следующим принципиальным моментом является мониторинговое обследование выявленных больных в течение длительного времени после окончания курса антибиотиков с целью своевременного выявления и предупреждения рецидивов. Абсолютным показанием во время лечения хламидиоза является применение интерферона-гамма или его индукторов, поскольку данный цитокин является ключевым для активации систем, уничтожающих хламидии в организме.

**Список литературы**

**Е.В.Доронина, В.В.Гайворонский, А.Б.Овсиенко, А.Т.Терешин. Медицинский центр ЮНЕСКО "Юнона" Ессентукский Центральный военный санаторий Государственный НИИ курортологии в г. Пятигорске НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН.** Хламидийная инфекция. Механизмы взаимодействия с иммунной системой организма-хозяина.