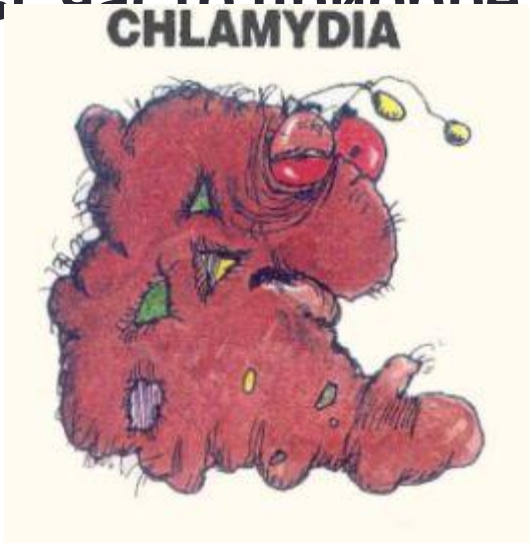
Урогенитальный хламидиоз

- **Урогенитальный хламидиоз – это инфекционное заболевание, вызываемое определенными серотипами Chlamydia trachomatis, передающееся половым путем и характеризующееся многочисленными поражениями разных органов и тканей мочеполовой системы, часто приобретает хроническое течение**



Таксономическое положение хламидий

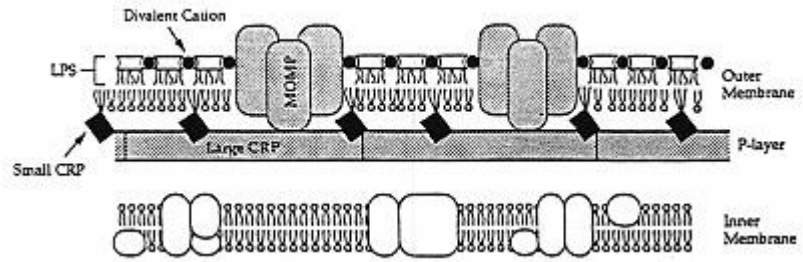
Домен	*Bacteria*
Тип	*Chlamydiae*
Порядок	Chlamydiales
Семейство	Chlamydiaceae
Род	Chlamydia
Вид	***Chlamydia trachomatis***

Chlamydia trachomatis (серовары от A до L)

- Серовары **A,B,C** – трахома
- От **D** до **K** – урогенитальный хламидиоз
- Серовар **L**- лимфогранулематоз

Морфология хламидий

- Облигатные внутриклеточные паразиты
- мелкие грамотрицательные прокариоты шаровидной или овоидной формы, не образуют спор, неподвижны, не имеют капсулы.
- В составе клеточной стенки отсутствует пептидогликан, ригидные функции выполняют белки наружной мембраны.



(cysteine-rich proteins (CRP)

Морфология хламидий

- В наружной мембране локализованы полиморфные мембранные белки (polymorphic membrane proteins (Pmps) или автотранспортеры, уникальные для *Chlamydia* spp.
-
- Белки наружной мембраны чрезвычайно важны для построения внешней оболочки, вирулентности, транспорта, деления клетки, индукции провоспалительных цитокинов и ускользания от иммунного ответа

Антигены

- Антигенные свойства хламидий определяются наружной мембраной, которая представлена липополисахаридами.
- В нее интегрированы так называемые белки наружной мембраны (Outer membrane proteins-OMP).
- На основной белок наружной мембраны-Major Outer Membrane Protein (MOMP) приходится 60% общего количества белка.
- Оставшаяся антигеннная структура представлена белками наружной мембраны второго типа -- OMP-2.

Антиген	Химический состав	Примечание
Родоспецифический (общий для всех видов хламидий: *Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae*)	Липосахарид	Три различных антигенных домена
Видоспецифический (различен для всех видов хламидий: *Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae*)	Белки	Более 18 различных компонентов 155 кДа у *Chlamydia trachomatis*, эпитопы в белке 40 кДа, белок теплового шока hsp-60
Типоспецифический (различен для сероваров *Chlamydia trachomatis*)	Белки	Эпитопы в 40 кДа протеине (MOMP), протеине 30 кДа у серотипов А и В

ГЕНОМ

- Геном хламидии имеет небольшой размер (15% генома кишечной палочки).
- Состоит из хромосомы, содержащей 1 042 519 пар оснований (58,7%) и плазмиды, имеющей в своем составе 7493 пар оснований.
- Анализ генома показал, что хламидии способны синтезировать АТФ, хотя и в незначительных количествах, путем гликолиза и расщепления гликогена.
- Гликолитический цикл редуцирован, поскольку не обнаружены некоторые ферменты, что компенсируется через пентозофосфатный и гексозофосфатные шунты.

- Хламидии в процессе приспособления к внутриклеточному паразитизму выработали уникальные структуры и биосинтетические механизмы, не имеющие аналогов у других бактерий.

- Не объяснен тот факт, что у хламидий не обнаружен высококонсервативный ген Ftsz, абсолютно необходимый для клеточного деления всех прокариот, поскольку он ответственен за образование клеточной перегородки во время деления клетки.

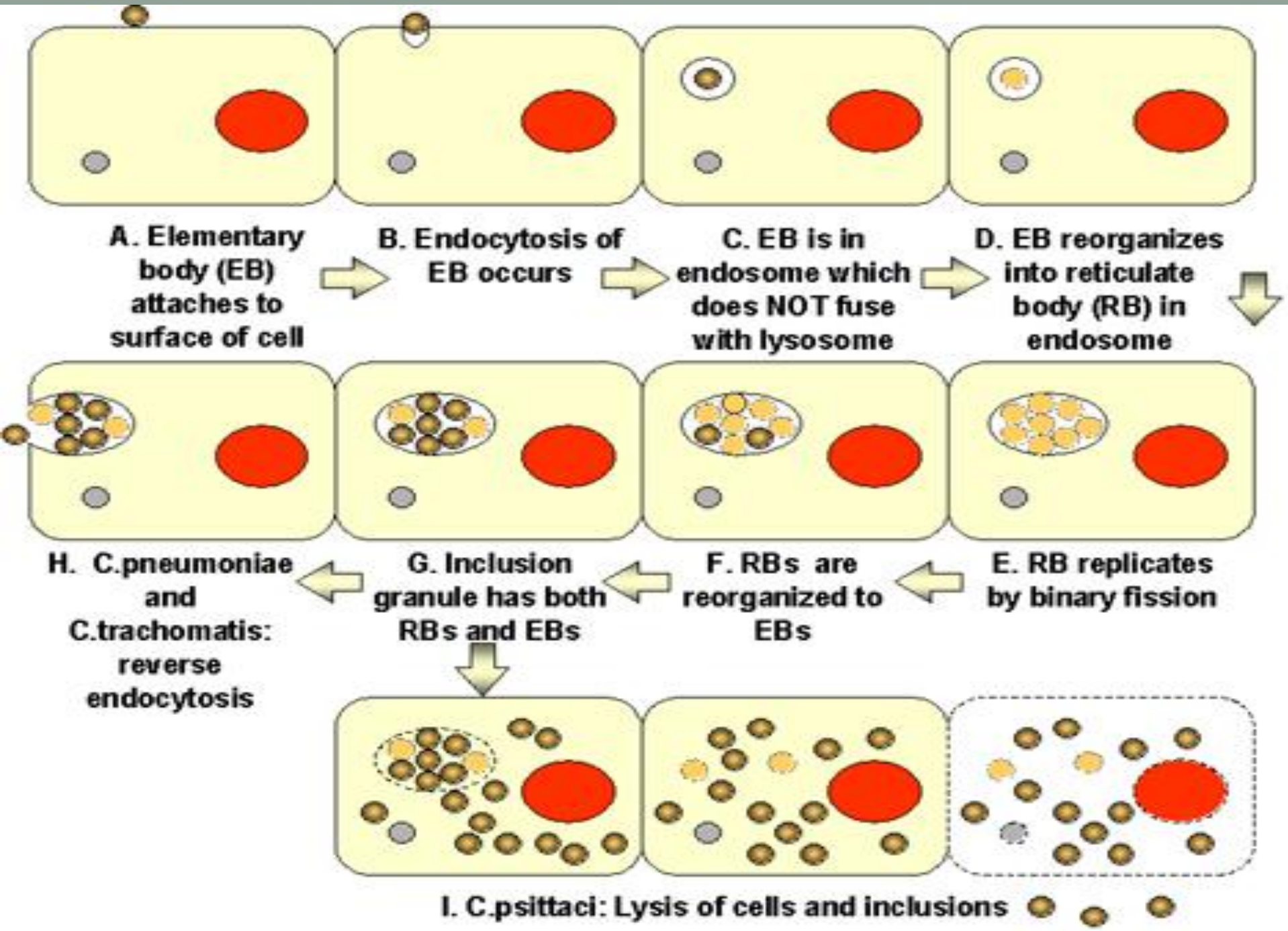
- У хламидии отсутствует пептидогликан -- компонент клеточной стенки существующий как у грамположительных, так и у грамотрицательных бактерий, но при этом в геноме содержатся гены, кодирующие белки, которые необходимы для его полного синтеза

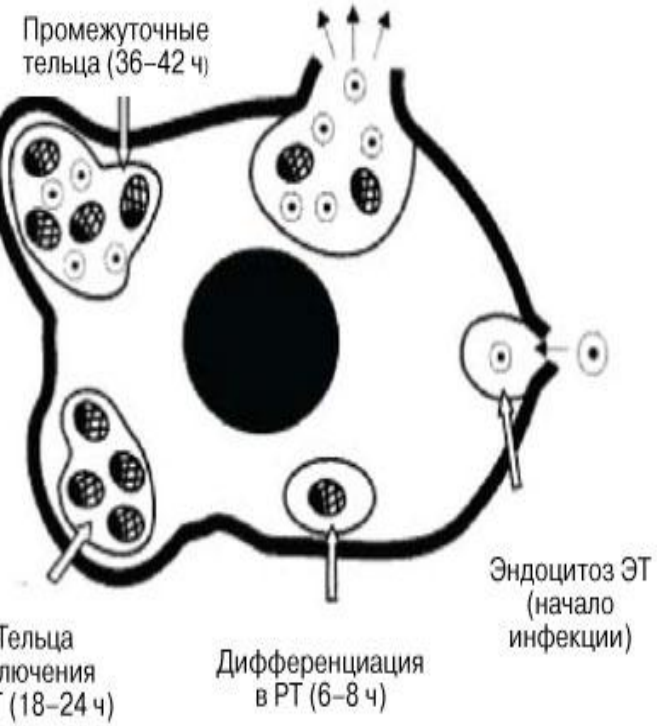
Факторы патогенности

- Способность противостоять фагоцитозу – предотвращение слияния фаго- и лизосомы
- Уникальное строение клеточной стенки: карбоксилированные сахара вместо иураминовой кислоты
- Белки наружной мембраны
- Белок, богатый цистеином (cysteine-rich proteins (CRP) – возможный функциональный аналог пептидогликана
- Использование секреторных систем II (Sec), III и V типов играет рол в транслокации белков-эффекторов
- Использование механизма доставки бактериальных продуктов с участием мембранных пузырьков
- Антигенная вариабельность

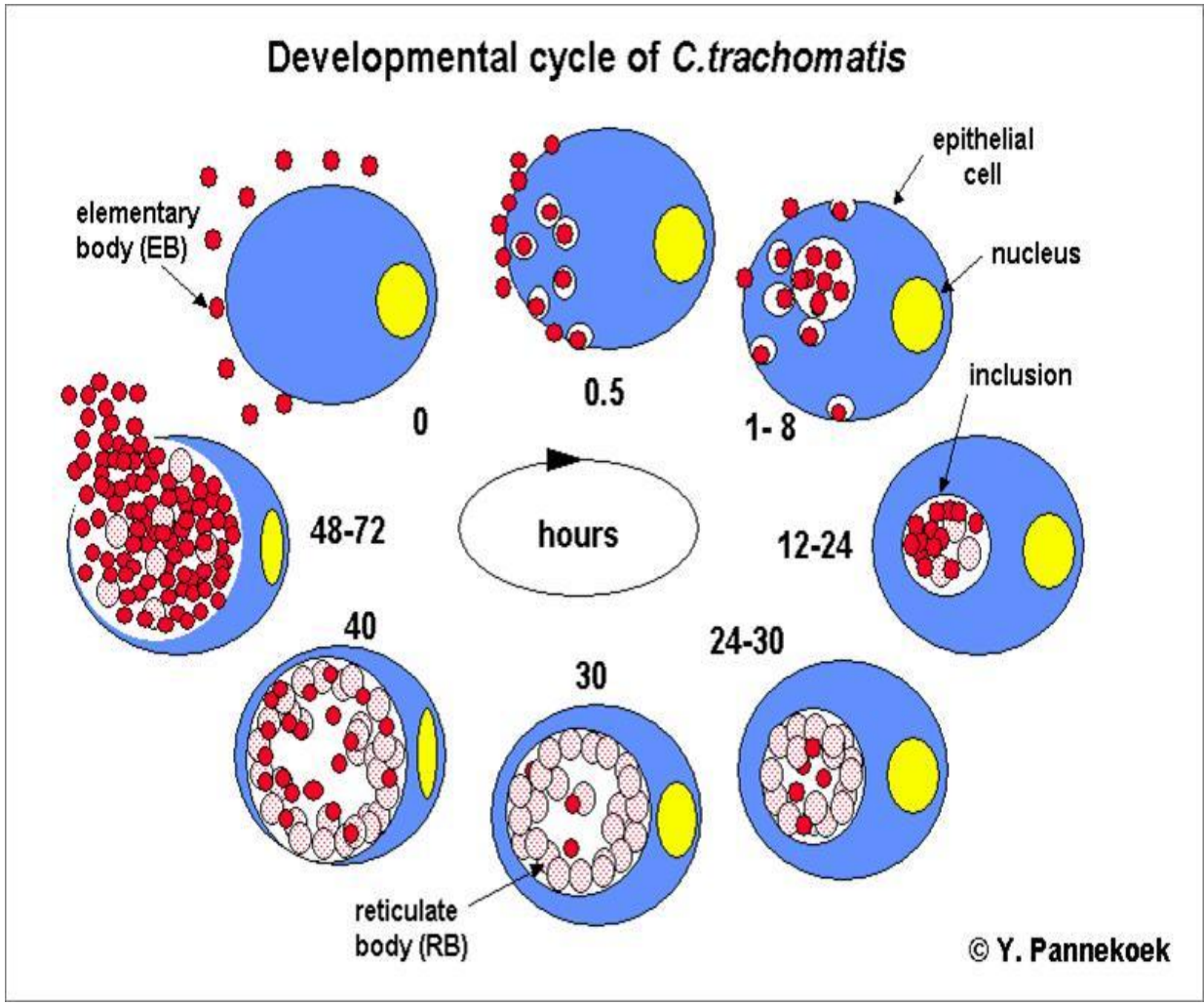
Жизненный цикл хламидий – (продолжительность 48-72 часа)

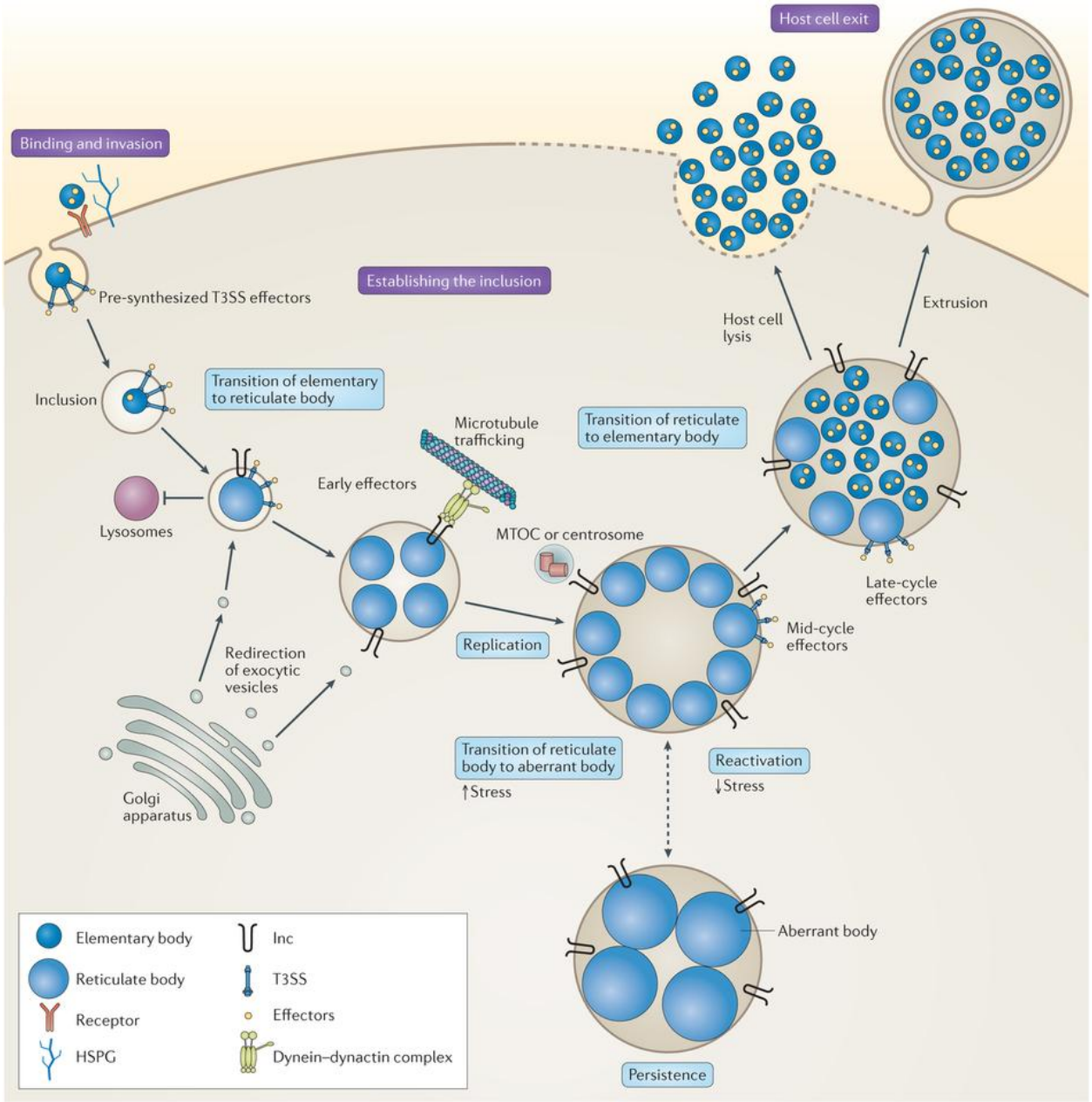
- 1.Адсорбция ЭТ на мембране клетки мишени и внедрение по типу эндоцитоза с образованием фагоцитарной вакуоли (7-10 часов).
- 2.Преобразование ЭТ в более крупное РТ, которое многократно делится бинарно, образуя хламедийные включения, окруженные мембраной клетки-хозяина (18-24 часа).
- 3.Созревание хламидий – образование промежуточных телец и трансформация РТ в ЭТ (36-42 часа).
- 4.Выход ЭТ из разрушенной клетки.
- 5.Проникновение ЭТ в новые клетки и начало нового цикла развития


A. Elementary body (EB) attaches to surface of cell
B. Endocytosis of EB occurs
C. EB is in endosome which does NOT fuse with lysosome
D. EB reorganizes into reticulate body (RB) in endosome
E. RB replicates by binary fission
F. RBs are reorganized to EBs
G. Inclusion granule has both RBs and EBs
H. C.pneumoniae and C.trachomatis: reverse endocytosis
I. C.psittaci: Lysis of cells and inclusions



нный цикл хламидий



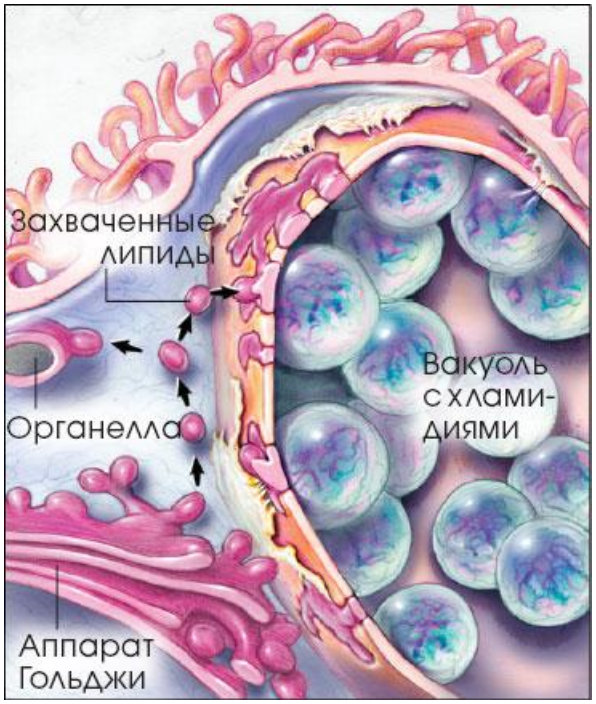

Host cell exit
Binding and invasion
Pre-synthesized T3SS effectors
Establishing the inclusion
Host cell lysis
Extrusion
Inclusion
Transition of elementary to reticulate body
Microtubule trafficking
Transition of reticulate to elementary body
Early effectors
Lysosomes
MTOC or centrosome
Late-cycle effectors
Mid-cycle effectors
Replication
Redirection of exocytic vesicles
Transition of reticulate body to aberrant body
↑Stress
Reactivation
↓Stress
Golgi apparatus
Aberrant body
Elementary body
Reticulate body
Receptor
HSPG
Inc
T3SS
Effectors
Dynein–dynactin complex
Persistence

Методы изучения хламидий

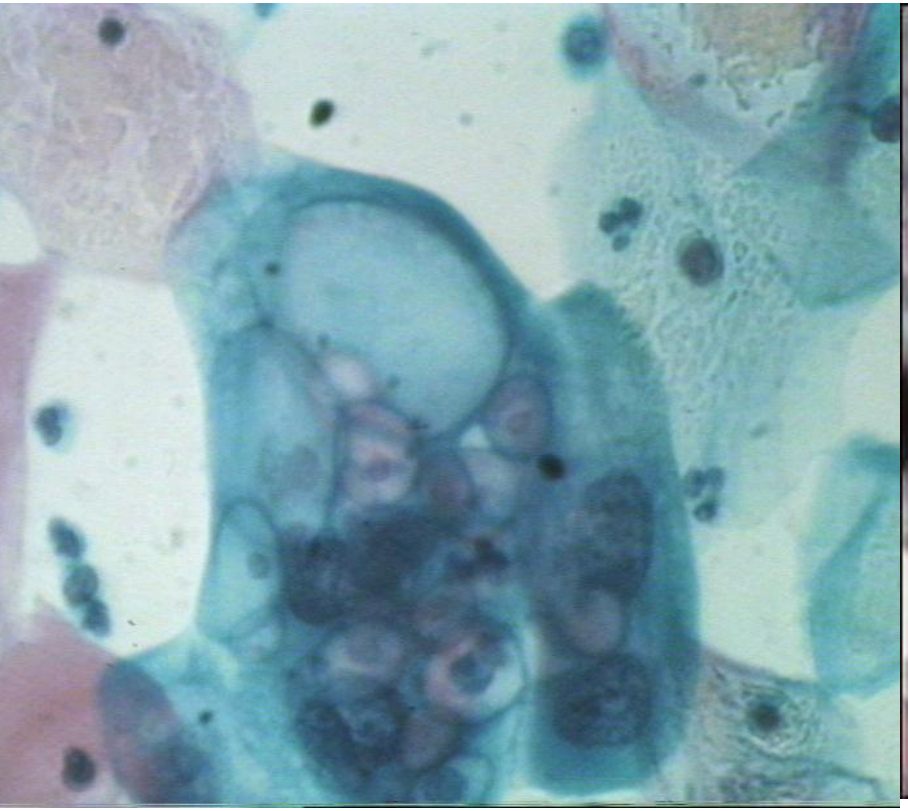
- Хламидии окрашиваются по методом Романовского-Гимза. Цвет окраски зависит от стадии жизненного цикла:

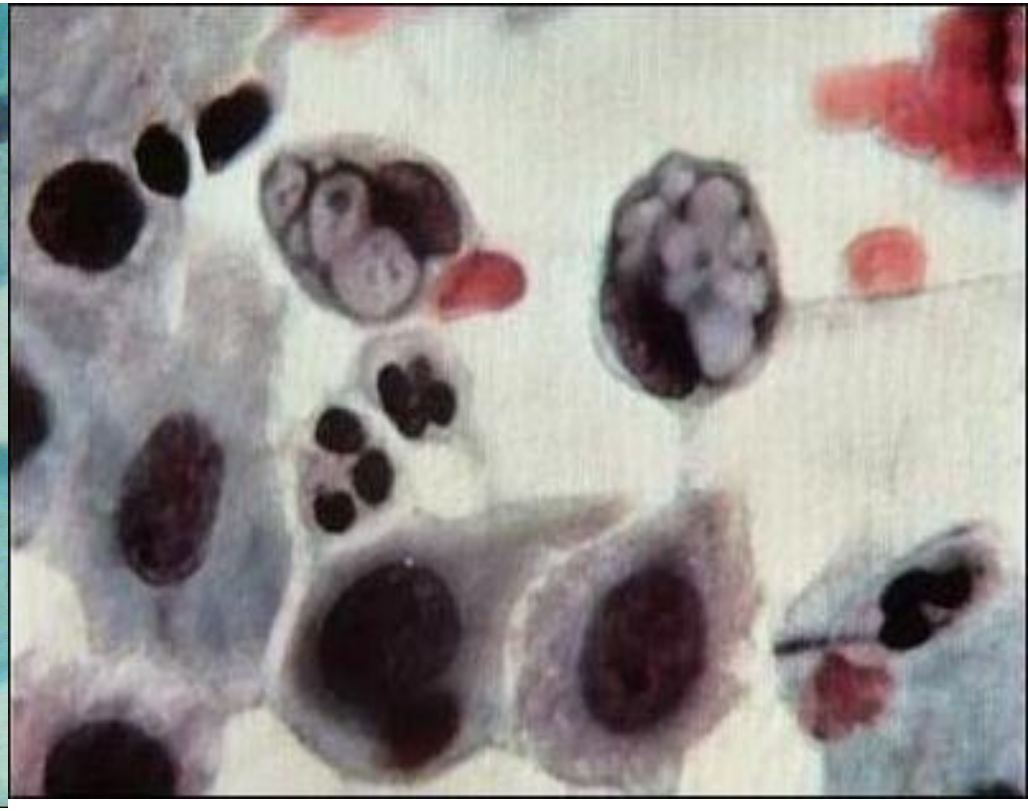
- ЭТ окрашивается в пурпурный цвет и четко выделяется на голубом фоне цитоплазмы клетки-мишени
- РТ окрашивается в голубой цвет

Внутриклеточное включение, содержащее размножающиеся хламидии



Микроколонии хламидий в клетке



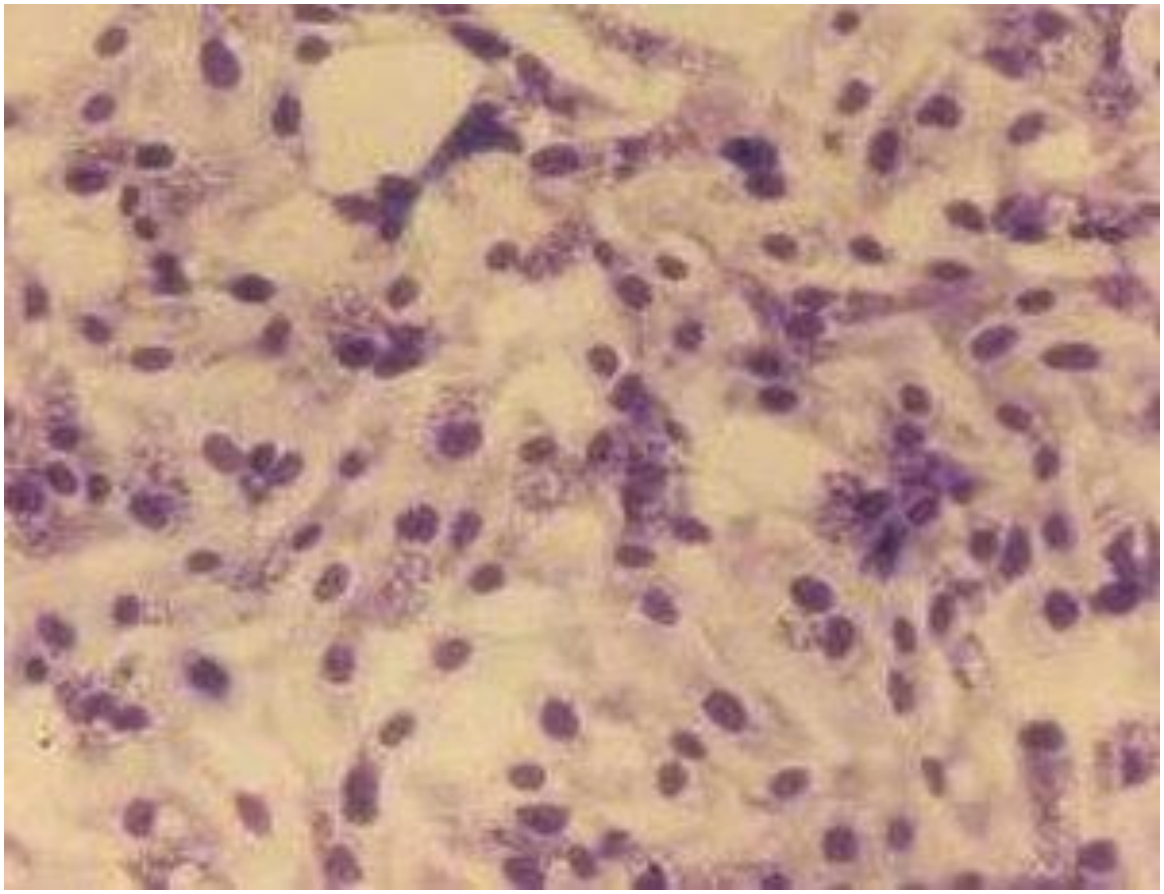


Культивирование хламидий

- Хламидии являются облигатными внутриклеточными энергетическими паразитами, поэтому не растут на искусственных питательных средах.

- Хламидии не способны синтезировать АТФ и для своей жизнедеятельности используют экзогенные источники энергии
-
- Хламидии культивируют в культуре клеток HeLa, McCoy и в желточных мешках куриных эмбрионов.

Однослойная культура клеток после инкубирования в присутствии *Chlamydia trachomatis. Цитплазма инфицированных клеток выглядит «гранулированной».*



Антигены хламидий (по P.A. Mardh, 1990)

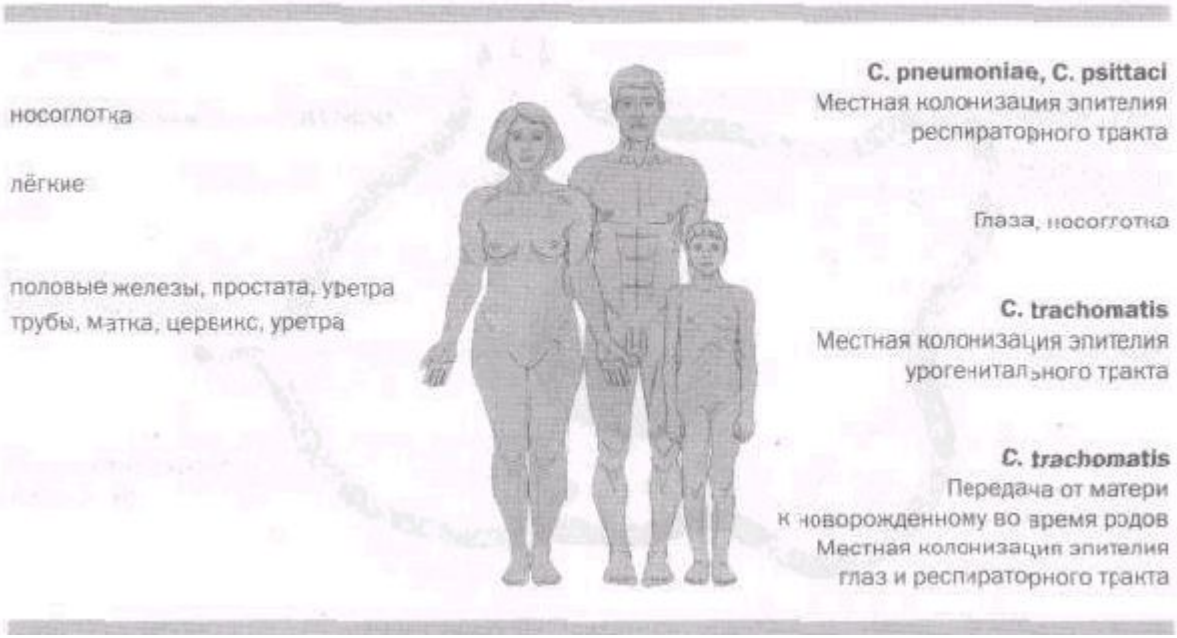
Антиген	Химический состав	Примечание
Родоспецифический (общий для всех видов хламидий. Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae)	Липосахарид	Три различных антигенных домена Используются в диагностике иммунофлуоресцентным методом
Видоспецифический (различен для всех видов хламидий Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis. Chlamydia pneumoniae}	Белки наружной мембраны	Более 18 различных компонентов 155 кДа у Chlamydia trachomatis, эпитопы в белке 40 кДа, белок теплового шока hsp-60
Типоспецифический (различен для сероваров Chlamydia trachomatis)	Белки наружной мембраны	Эпитопы в 40 кДа протеине (MOMP), протеине 30 кДа у серотипов А и В

Среди структурных белков клеточной стенки особое внимание исследователей в последние годы привлекает термостабильный белок теплового шока (БТШ-60), которому по современным представлениям принадлежит ведущая роль в патогенезе хронической персистирующей хламидийной инфекции

В последние годы стало известно об угнетении системы комплемента и снижении выработки белков С3а и С5а. Это ведет к уменьшению уровня брадикинина, серотонина и других медиаторов тучных клеток и слабому хемотаксису полиморфно-ядерныхлейкоцитов к месту внедрения возбудителя. В неблагоприятных условиях возможно L-подобная трансформация и персистенция микроорганизмов

в процессеL-трансформации может происходить изменение антигенных свойств поверхностных структур и цитоплазматической мембраны клетки, что позволяет ускользать Chl. trachomatis от ранее наработанных иммунной системой специфических антител. И, что самое главное, у реверантов Chl. trachomatis восстановление клеточной стенки происходит в последующем лишь частично, что делает данный микроорганизм некоторое время неузнаваемым для иммунологического контроля.

Местная хламидийная колонизация слизистых.



Этапы патогенеза персистирующей хламидийной инфекции

Патогенез

- ведущую роль в патогенезе хламидийной инфекции играют иммунопатологические механизмы
- Из-за способности хламидий ингибировать слияние фагосом с лизосомами фагоцитоз при хламидийной инфекции непродуктивный
- Жизненный цикл хламидий может приводить к гибели клетки и запуску комплекса воспалительных реакций
- доказана возможность персистирования хламидий в эпителиальных клетках и фибробластах инфицированных слизистых мембран.
- Хламидии поглощаются периферическими моноцитами и распространяются в организме,

Патогенез

- моноциты оседают в тканях и превращаются в тканевые макрофаги (в суставах, в сосудах, в области сердца).
- Тканевые макрофаги могут сохранять жизнеспособность в течение нескольких месяцев, являясь при этом мощным антигенным стимулятором, приводя к образованию фиброзных гранулем в здоровой ткани.

- Патогенез персистирующей хламидийной инфекции связан с изменением антигенного состава клеточной стенки хламидий,
- в частности с уменьшением на её поверхности антигена MOMP(мембранного антигена) и липополисахаридов,
- а также белком теплового шока хламидий (heat shock protein - HSP 60) - антигена, вызывающего образование специфических антител и состояние гиперчувствительности замедленного типа.

- Резистентность персистентных форм урогенитального хламидиоза к антибиотикотерапии связывают с уменьшением на клеточной стенке возбудителей количества мембранного антигена MOMP, способствующего проникновению в клеточную стенку молекул антибиотика и сохранением возможно в нейтрофилах, макрофагах, лимфоцитах и в мембранной зоне эпителиальных клеток

Мужчины	Женщины	Дети
Заболевания		
• Уретрит • Эпидидимит • Конъюктивит • Венерическая лимфогранулема	• Уретрит • Эндометрит • Сальпингит • Периаппендицит • Перигепатит • Конъюктивит • Венерическая лимфогранулема	• Конъюктивит новорожденных • Пневмония
Осложнения		
• Нарушение фертильности • Постинфекционный (реактивный) артрит-синдром Рейтера • Поражение гениталий и желудочно-кишечного тракта с отеком и стенозом (после венерической лимфогранулемы)	• Бесплодие • Нарушение фертильности • Эктопическая беременность • Хронические абдоминальные боли • Постинфекционный (реактивный) артрит-синдром Рейтера • Поражение гениталий и желудочно-кишечного тракта с отеком и стенозом (после венерической лимфогранулемы)	• Обструктивные заболевания легких

Иммунитет

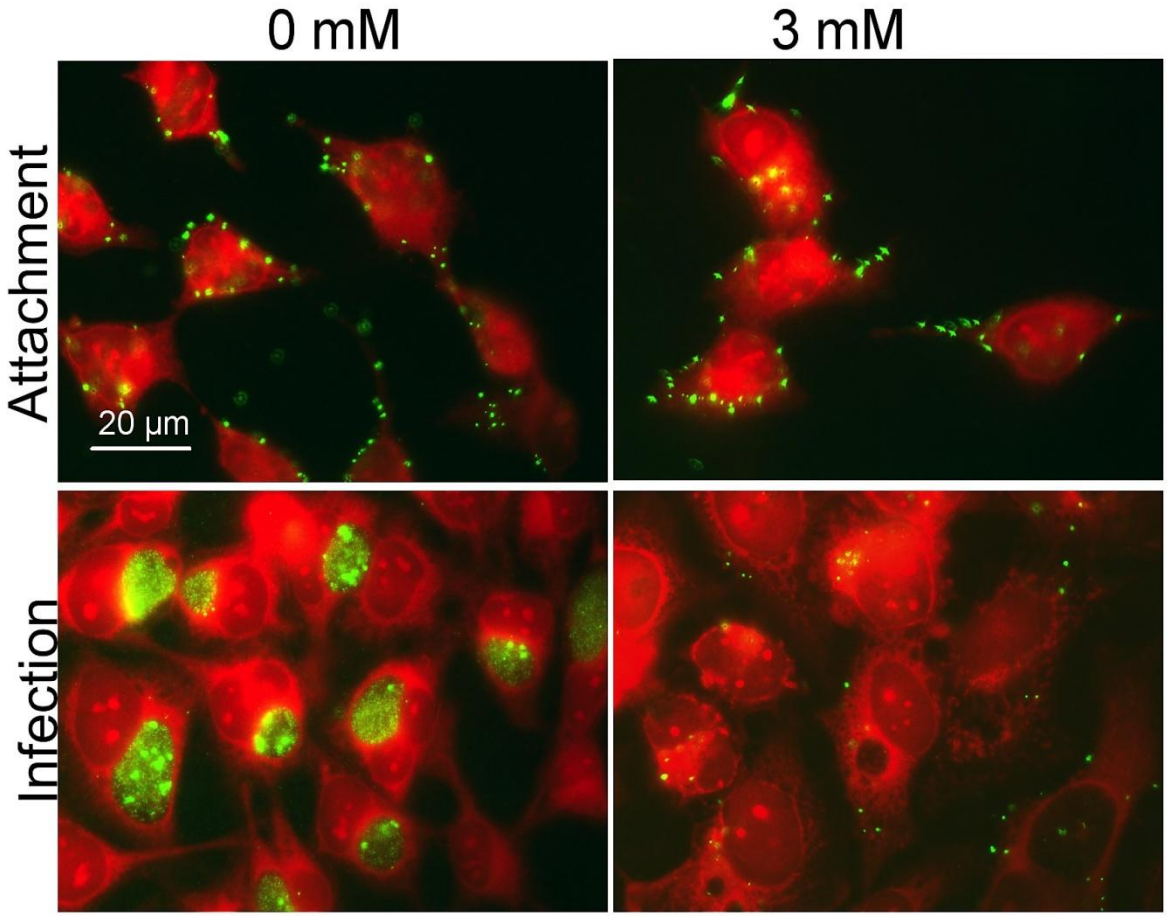
- Защитная реакция на начальной стадии инфекции осуществляется полиморфоядерными лимфоцитами
- Существенную роль в защите организма играет поликлональная активация В-лимфоцитов. В сыворотке крови и секреторных жидкостях при хламидиозе обнаруживают значительное количество иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA к хламидийному липополисахаридному антигену.
- Показано локальное образование секреторного иммуноглобулина А;
- ведущую роль в защите от хламидийной инфекции занимают Т-хелперы, активирующие фагоцитарную активность макрофагов и цитотоксическую защиту посредством Т-лимфоцитов;
- Постинфекционный иммунитет не изучен

Лабораторная диагностика урогенитального хламидиоза

- Исследуемый материал: соскобы эпителия слизистых уретры, цервикального канала, сыворотка крови.

- <u>Методы диагностики:</u>
- Метод иммунофлюоресценции прямой
- ПЦР – самый чувствительный метод исследования
- Культуральный метод – трудоемкий и длительный, используют культуры клеток.
- Серологический – выявляют специфические антитела в сыворотке больных, применяют РНГА, ИФА, МИФ непрямой.

C.trachomatis в пораженных клетках методом прямой иммунофлюоресценции – зеленые включения



Алгоритм диагностики урогенитального хламидиоза

МКБ-10	Пример формулировки диагноза	№ схемы лечения
A56	Другие хламидийные болезни, передающиеся половым путем	
A56.0	Хламидийные инфекции нижних отделов мочеполового тракта	1-9
A56.1	Хламидийные инфекции органов малого таза и других мочеполовых органов	1-9
A56.2	Хламидийная инфекция мочеполового тракта неуточненная	1-9
A56.3	Хламидийная инфекция аноректальной области	1-9
A56.4	Хламидийный фарингит	1-9
A56.8	Хламидийные инфекции, передаваемые половым путем, другой локализации	1-9

Лечение

- Для неосложненного хламидиоза ВОЗ рекомендует:
- azithromycin 1 g orally as a single oral dose
- doxycycline 100 mg orally twice a day for 7 days

- Или один из вариантов:
- tetracycline 500 mg orally four times a day for 7 days
- erythromycin 500 mg orally twice a day for 7 days
- ofloxacin 200–400 mg orally twice a day for 7 days