

МАЛКОВ АЛЕКСАНДР ЮРЬЕВИЧ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ТЕЧЕНИЯ И
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКИХ ЭРОЗИЙ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ
УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ

14.01.04. – внутренние болезни

14.01.10. – кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Ижевск-2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научные руководители:

Трусов Виктор Васильевич доктор медицинских наук, профессор

Загртдинова Ризид Миннесагитовна доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Иванов Леонид Алексеевич доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ / профессор кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи, ФПК и ПП

Соколовский Евгений Владиславович доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ / заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Минобрнауки Российской Федерации

Защита диссертации состоится 14 июня 2012 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.029.01 при ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ по адресу: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, с авторефератом – на сайте ВАК www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан 12 мая 2012 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

Казакова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Проблема топической диагностики и лечения экстрагенитальной хламидийной инфекции в настоящее время является одной из актуальных проблем медицины. Это связано с ростом хламидийной инфекции в целом и экстрагенитальных форм в частности, определенными трудностями диагностики и лечения, частыми осложнениями (Молочков В.А., Молочков А.В., 2005; Аляев Ю.Г., Григорян В.А., 2006; Савичева А.М., Шипицина Е.В., Соколовский Е.В., 2009; Кубанова А.А., Фриго Н.В., 2011; Fenton F.A., 2004; Jalal H., 2006). Симптомы хламидиоза приводят к снижению качества жизни, снижают работоспособность. В результате вопросы диагностики и лечения хламидийной инфекции приобретают не только медицинское, но и социальное значение (Глазкова Л.К., Ютяев Е.В., 2003; Воробьева Н.Е., Шипицина Е.В., 2006; Фидаров А.В., 2006; Коколина В.Ф., 2010; Рахматулина Р.М., Васильева М.Ю., 2011).

Цель исследования: Изучить особенности клиники и течения хронических эрозий желудка у больных урогенитальным хламидиозом и разработать эффективные методы лечения с учетом микрофлоры, выявленной в биоптатах эрозий желудка.

Задачи исследования.

1. Установить частоту встречаемости хламидий и выявить частоту сочетания хламидийной инфекции и *Helicobacter pylori* в биоптатах хронических эрозий желудка у больных урогенитальным хламидиозом.
2. Изучить особенности клинических проявлений и морфологические изменения слизистой оболочки желудка при эрозивных поражениях, ассоциированных с хламидиозом и при сочетании *Helicobacter pylori* и хламидийной инфекции у больных урогенитальным хламидиозом.
3. Изучить состояние иммунитета у больных с хроническими эрозиями желудка и урогенитальным хламидиозом.

4. Разработать схемы лечения хронических эрозий желудка, ассоциированных с хламидийной инфекцией.

Научная новизна работы. В работе впервые определена частота встречаемости хронических эрозий желудка, в биоптатах которых найдены хламидии или сочетание хламидийной инфекции и *Helicobacter pylori* у больных урогенитальным хламидиозом. Впервые изучены особенности клинического течения хронических эрозий желудка на фоне хламидийной инфекции (в форме моноинфекции и в сочетании с *Helicobacter pylori*), выявлена склонность к хроническому рецидивирующему течению данной патологии. Впервые описаны особенности эндоскопической картины хронических эрозий желудка, ассоциированных с хламидийной инфекцией. Впервые представлены неоднородные изменения иммунитета при данной патологии в зависимости от выявленной патогенной микрофлоры. Впервые обосновано назначение при хронических эрозиях желудка, ассоциированных с хламидийной инфекцией, различных этиопатогенетических схем лечения и проведена оценка эффективности этих методов терапии с тщательной статистической обработкой.

Практическая значимость работы. Для практического здравоохранения разработаны рекомендации по обследованию больных урогенитальным хламидиозом с целью выявления экстрагенитальных осложнений заболевания. Разработаны дифференцированные схемы лечения хронических эрозий желудка, ассоциированных с хламидийной инфекцией.

Личное участие автора. Автором определены цель и задачи работы, проведены поиск и анализ литературы, подбор пациентов, удовлетворяющих критериям включения в исследование, их клиническое обследование, наблюдение и лечение, анализ, обобщение и статистическая обработка полученных результатов, сформулированы положения, выносимые на защиту, сделаны выводы и разработаны практические рекомендации.

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены в практику врачей Республиканского кожновенерологического диспансера, эндоскопических,

гастроэнтерологических, терапевтических отделений 2-й городской клинической больницы и МСЧ № 1 г. Ижевска. Материалы диссертации доведены до сведения практических врачей в форме учебного пособия, используются в учебном процессе на кафедрах внутренних болезней, дерматовенерологии, госпитальной хирургии Ижевской государственной медицинской академии.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. У больных с урогенитальным хламидиозом и гастроэнтерологическими жалобами (болевой, диспепсический синдромы) в 32,7 % случаев при эндоскопическом исследовании выявляются хронические эрозии желудка.
2. Хроническое рецидивирующее течение, устойчивость хронических эрозий желудка к традиционной терапии, отсутствие эпителизации эрозий желудка после элиминации *Helicobacter pylori*, преобладание единичных крупных эрозий, преимущественная локализация эрозий в антральном отделе желудка, сочетание хронических эрозий желудка с урогенитальным или экстрагенитальным хламидиозом является показанием к обследованию биоптатов хронических эрозий желудка на хламидийную инфекцию.
3. Наличие гастроэнтерологических жалоб (болевой, диспепсический синдромы) у больных с урогенитальным или экстрагенитальным хламидиозом является показанием для проведения эндоскопического исследования с целью выявления хронических эрозий желудка с последующим исследованием биоптатов хронических эрозий желудка на хламидийную инфекцию.
4. Использование оригинальных современных схем лечения при хронических эрозиях желудка, ассоциированных с хламидийной инфекцией позволяет добиться этиологического и клинического излечения больных в 87,5% случаев.

Апробация работы. Материалы работы доложены на V междисциплинарном симпозиуме «Новое в дерматовенерологии, андрологии, акушерстве и гинекологии: наука и практика» (Москва, 2000г.); V научно-практической конференции «Современные тенденции развития гастроэнтерологии» (Ижевск, 21-22 сентября 2000г.), VI конференции иммунологов Урала «Актуальные проблемы фундаментальной и клинической иммунологии и аллергологии» (Ижевск, 28-31 октября 2007г.), на заседаниях Научно-практического общества терапевтов Удмуртской Республики и Удмуртского отделения общества дерматовенерологов и косметологов России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 4 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикаций основных научных результатов диссертаций по медицине.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения; обзора литературы; описания характеристики больных и методов обследования; результатов собственных исследований; заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (216 отечественных и 67 зарубежных источников). Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 21 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Всего обследовано 1200 больных в возрасте от 18 до 66 лет, мужчин 706 (58,8%), женщин 494 (41,2%) - пациентов Удмуртского Республиканского кожновенерологического диспансера г. Ижевска с диагностированным уrogenитальным хламидиозом и наличием гастроэнтерологических жалоб (болевой, диспепсической синдромы). Обследование и лечение проводилось на основе информированного добровольного согласия больного согласно п. 4.6.1 Приказа № 163 (ОСТ 91500.14.0001-2002) Министерства

здравоохранения Российской Федерации. Проведение исследования одобрено Комитетом по биоэтике ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ.

Критерии включения больных в исследование:

1. Наличие урогенитального хламидиоза и гастроэнтерологических жалоб (болевой, диспепсической синдромы).
2. Наличие в анамнезе упорно рецидивирующих хронических эрозий желудка, предшествующее лечение с использованием традиционной противоязвенной терапии (антациды, H₂-блокаторы, ингибиторы протонного насоса, прокинетики).

Критерии исключения больных из исследования:

1. Наличие у больных тяжелых сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта или сердечно-сосудистой системы: язвенная болезнь в стадии обострения и вне обострения, хронический панкреатит, хронический холецистит в стадии обострения, язвенный колит и другие заболевания.
2. Наличие беременности.
3. Предшествующая терапия антибактериальными препаратами с противохламидийной активностью.
4. Противопоказания для проведения антибактериальной терапии (непереносимость антибиотиков, склонность к аллергическим реакциям).

Всем больным проводилась фиброгастродуоденоскопия и прицельная биопсия слизистой оболочки желудка из центральной части эрозии и ее периферии на границе с интактной слизистой (не менее 2-х биоптатов). Полученные биоптаты направлялись на гистологическое исследование и исследование на наличие *Helicobacter pylori* и хламидий. Хламидии выявляли методом полимеразной цепной реакции (ЗАО «Внедрение систем в медицину»; ООО «ИнтерЛабСервис», г. Москва), методом прямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами (ЗАО «Ниармедик» до 2005 г.; ХламиСлайд трахоматис (РекомбиСлайд хламидия) производства

ООО НПФ «Галарт-Диагностикум», Москва) и подтверждали методом иммуноферментного анализа (ИФА) на наличие группоспецифических иммуноглобулинов класса М и G («ХламиБестJgM» и «ХламиБестJgG» АО «Вектор-Бест»). Используемые диагностические методы считаются современными и достаточны для решения поставленных задач (Воробьева Н.Е., Шипицына Е.В., 2006; Савичева А.М., Шипицына Е.В., Соколовский Е.В., 2009; Кубанова А.А., 2011).

Для обнаружения *Helicobacter pylori* применялись два метода: уреазный тест и цитологическое исследование мазка-отпечатка. Исследование двумя методами позволяет максимально исключить получение ложноотрицательных результатов и увеличить эффективность обследования. Подтверждение результатов осуществлялось методом иммуноферментного анализа для выявления общих антител к *Helicobacter pylori* – иммуноглобулинов класса G, A, M (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Использование данных методов обосновано и согласуется с данными литературы (Абанина, Т.А., 2002; Базарова М.А., Никифоров П.А., 2003; Иванов Л.А., 2010; Olega G., Dell'Olio, 1991; Stolte M, Eidit S., 1992; Scott D.R., 2000; Imanzadeh F., 2004).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ «Statistica 6,0» и «Biostat 4,03» с использованием общепринятых статистических методов вычисления относительных (P) и средних величин (M) с расчетом их ошибки (m). Достоверность разницы относительных и средних показателей определяли с помощью критерия Стьюдента (t). Выявленные различия показателей принимали за существенные при $p < 0,05$. Кроме того, был проведен расчет величин относительного риска (ОР) по методике В.П. Стоногиной (1980), коэффициента корреляции ранговым методом Спирмена (ρ).

Результаты исследования и их обсуждение

Все больные (1200 человек) являлись пациентами с диагностированным урогенитальным хламидиозом и гастроэнтерологическими жалобами

(болевой, диспепсический синдромы), при дальнейшем обследовании которых у 392 (32,7%) больных были выявлены хронические эрозии желудка, эти пациенты вошли в группу наблюдения с целью выявления факторов риска возникновения хронических эрозий желудка у больных с урогенитальным хламидиозом, остальные составили группу сравнения - 808 человек.

Нами выявлена прямая сильная корреляционная зависимость между частотой обострений хронических эрозий желудка и нарушениями в диете, а также злоупотреблением алкоголем у наблюдаемых больных ($\rho=0,76$).

Большая часть больных группы сравнения ($n=392$) имели болевой синдром - 366 человек (93,4%). У 192 (49,0%) из них болевой синдром напоминал таковой при язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки: периодические, тощачковые и «голодные» боли в эпигастрии, часто иррадиирующие в спину или в правое и левое подреберье, купировались приемом пищи и антацидов. У 174 (44,4%) человек болевой синдром напоминал таковой, наблюдаемый при хроническом гастрите: разлитые тупые или ноющие боли в эпигастрии, появляющиеся после приема пищи, чаще острой, пряной, кислой или обильной, чаще без иррадиации, сопровождаемые чувством расширения, давления, тяжести, дискомфорта в области желудка.

Диспепсический синдром наблюдался у 326 (80,1%) больных и проявлялся изжогой – у 126 (32,1%), отрыжкой – у 138 (35,2%), тошнотой – у 164 (41,8%), рвотой – у 18 (4,6%) человек в различных сочетаниях. Определена высокой силы прямая достоверная корреляционная зависимость между интенсивностью болевого синдрома и наличием диспепсических проявлений у больных урогенитальным хламидиозом и наличием хронических эрозий желудка ($\rho=0,80$).

Локальная болезненность в эпигастрии при пальпации определялась у всех больных. Положительный симптом Менделя (болезненность передней брюшной стенки при перкуссии) выявлялся у 80 (20,4%) человек.

Приведенная клиническая картина согласуется с данными литературы (Гриневич В.Б., 1998; Вахрушев Я.М., 1999; Пиманов, С.И., 2000; Циммерман Я.С., Ведерников В.Е., 2003; Маев, И.В., 2005).

В результате нашего исследования хламидии в биоптатах хронических эрозий желудка выявлялись в 128 (32,7%) случаях. По результатам исследования биоптатов на патогенную микрофлору всех больных мы разделили на 4 репрезентативные группы: I группа – пациенты, у которых выявлены только хламидии – 68 человек; II группа – пациенты, у которых выявлены только *Helicobacter pylori* – 182 человека; III группа – пациенты, у которых выявлены хламидии и *Helicobacter pylori* (обе инфекции) – 60 человек; IV группа – пациенты, у которых хламидии и *Helicobacter pylori* не выявлены – 82 человека. Репрезентативность этих групп доказывается отсутствием статистически достоверных различий по полу, возрасту, давности заболевания хроническими эрозиями желудка ($p>0,05$).

У больных I-ой и III-ей групп, в биоптатах эрозий которых выявлялись хламидии или сочетание хламидий и *Helicobacter pylori* соответственно, в большем проценте случаев (54,7%) выявлялись восходящие, осложненные формы хламидийной инфекции и в меньшем проценте случаев асимптомные формы (10,9%), чем во II-ой (в биоптатах эрозий найдены *Helicobacter pylori*) и IV-ой (в биоптатах эрозий не найдены хламидии и *Helicobacter pylori*) группах (восходящие формы хламидиоза - 10,6%, асимптомные формы - 25,0%). Одновременно среди больных I-ой и III-ей групп, в биоптатах эрозий которых выявлялись хламидии или сочетание хламидий и *Helicobacter pylori*, хроническая хламидийная инфекция наблюдалась в 65,6% случаев, в других же группах хронический процесс наблюдался в 51,5% случаев. Выявлена прямая средней силы достоверная корреляционная зависимость между давностью заболевания и наличием осложненных форм хламидийной инфекции ($\rho=0,61$).

У ряда больных были выявлены сопутствующие заболевания: хронический бескаменный холецистит вне обострения – у 32 (8,2%), полипы

желудка (гиперпластические полипы антрального отдела желудка) – у 22 (5,6%), реактивный артрит – у 36 (9,2%) человек (по данным амбулаторных карт). Выявленные сопутствующие заболевания не имели клинических симптомов, которые могли бы завуалировать характерную симптоматику хронических эрозий желудка и препятствовать объективному анализу клинической картины. Имеется достоверная прямая сильная корреляционная зависимость между частотой сопутствующих заболеваний и пораженностью хламидиями и *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка у больных урогенитальным хламидиозом ($\rho=0,83$).

Клиническая картина хронических эрозий желудка у больных различных групп имела определенные особенности. У пациентов I-ой и III-ей групп (в биоптатах эрозий желудка которых выявлялись хламидии или хламидии и *Helicobacter pylori* соответственно) в большем проценте случаев выявлялись болевой синдром - 100% случаев и диспепсический синдром - 94,1% и 96,7% случаев соответственно, по сравнению со II-ой и IV-ой группами (в биоптатах эрозий желудка выявлялись только *Helicobacter pylori* или не выявлялись ни хламидии, ни *Helicobacter pylori*), где болевой синдром выявлялся в 87,8% и 91,2% случаев соответственно, диспепсический синдром в 70,7% и 80,2% случаев соответственно (рис.1 и рис.2). В I-ой и III-ей группах наблюдалось более достоверное повышение среднего показателя интенсивности болевого синдрома по сравнению со средним показателем в контрольной (IV-ой) группе ($p<0,001$), чем во II-ой группе ($p<0,01$).

Особенности клинической картины эрозивных поражений слизистой оболочки желудка, в том числе и при ассоциации с *Helicobacter pylori* изучались многими авторами (Маев И.В., 2005; Лапина Т.Л., 2005; Белова Е.В., 2006; Иванов Л.А., 2010), однако единое мнение по этому вопросу отсутствует. Я.С.Циммерман и соавторы считают, что использовать клиническую симптоматику с диагностической целью в отношении эрозивного гастрита невозможно (Циммерман Я.С., Ведерников В.Е., 2001; Циммерман Я.С., 2003). Данных об особенностях клинической картины

эрозивных поражений желудка, ассоциированных с хламидийной инфекцией, в доступной литературе мы не встретили.

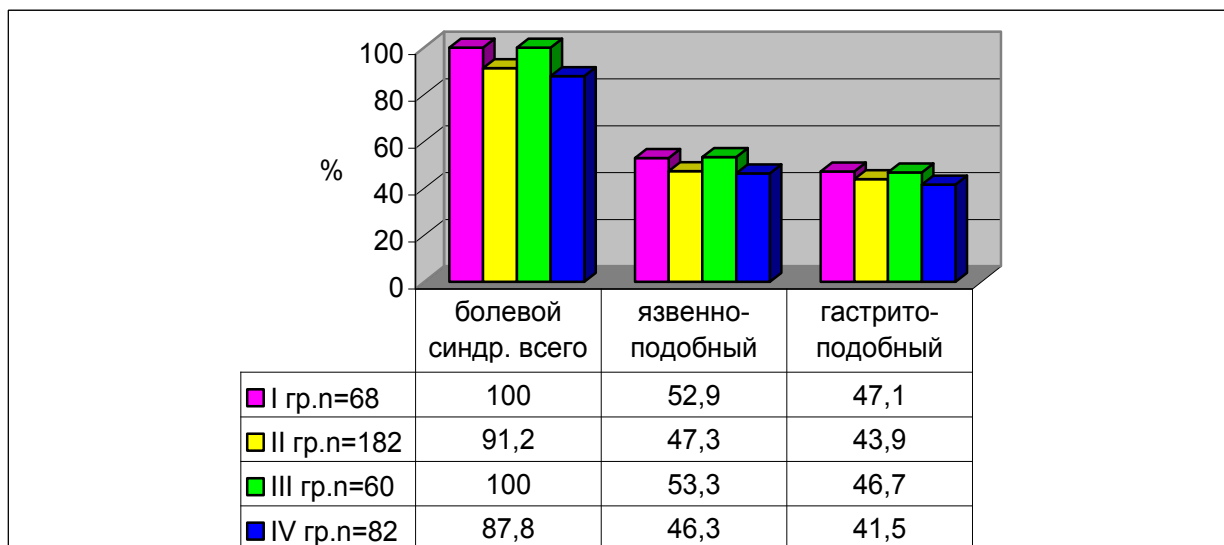


Рис. 1. Характеристика болевого синдрома по группам (%)

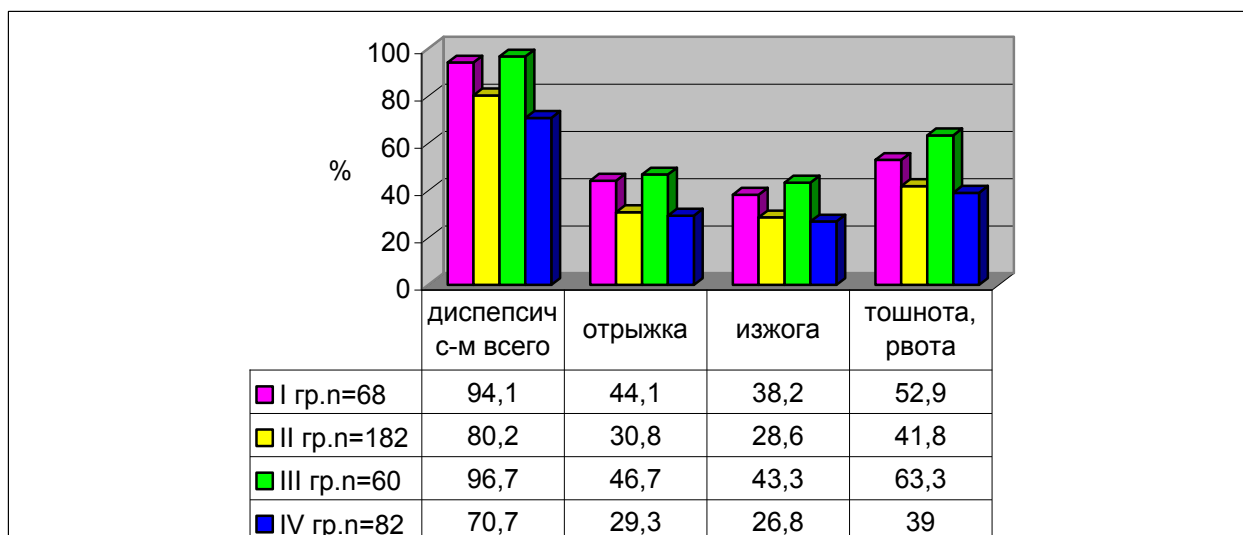


Рис. 2. Характеристика диспепсического синдрома по группам (%)

Симптомы пальпаторной и перкуторной болезненности по группам не имели достоверных различий. Выявлена средняя корреляционная связь между симптомами пальпаторной и перкуторной болезненности ($\rho=0,50$) у больных с хроническими эрозиями желудка и урогенитальным хламидиозом.

При эндоскопии в I-ой и III-ей группах хронические эрозии, в отличие от смешанных (сочетание острых и хронических), встречались чаще – в 93,3% и в 94,1% случаев соответственно, преобладала численность эрозий от

1 до 5 – в 46,7% и в 58,8% случаев соответственно, крупные (более 5 мм) эрозии – в 55,9% и в 51,7% случаев соответственно, с локализацией в 100,0% случаев в антральном отделе желудка, по сравнению со II-ой и IV-ой группами, где хронические эрозии наблюдались в 78,0% и 83,5% случаев соответственно, преобладала численность эрозий от 5 до 10 – в 56,1% и 58,3% случаев соответственно, среднего размера (2-5 мм) – в 60,5% и в 56,1% случаев соответственно, с локализацией в антральном отделе в 95,1% и 95,6% случаев соответственно. Определена прямая средней силы достоверная корреляционная зависимость между размером эрозий желудка и интенсивностью болевого синдрома ($\rho=0,50$). В группах наблюдался повышенный, сохраненный или пониженный уровень кислотности, при этом анацидных состояний или резкого закисления желудка, как и достоверных различий в группах, не наблюдалось.

Определен относительный риск возникновения хронических эрозий желудка у лиц с урогенитальным хламидиозом. При изучении неблагоприятных факторов было установлено, что наибольшее влияние оказывают следующие факторы в убывающем порядке: наличие хламидийной инфекции в биоптатах желудка (OR=6,4), наличие *Helicobacter pylori* (OR=5,9), наличие вредных привычек – злоупотребление алкоголем (OR=4,2), сопутствующая патология (OR=3,7), несколько половых партнеров (OR=2,2), длительность заболевания урогенитальным хламидиозом (OR=2,1).

У пациентов с урогенитальным хламидиозом и хроническими эрозиями желудка наблюдались неоднородные изменения иммунного статуса. Пациентов, у которых урогенитальный хламидиоз был осложнен артритами, в данное исследование мы не включили. Достоверное снижение уровня Т-лимфоцитов CD3+ и их субпопуляций наблюдалось у больных в I-ой ($p<0,001$), II-ой ($p<0,05$) и III-ей ($p<0,001$) группах. Уровень CD4+ был снижен у пациентов во всех группах, достоверные изменения наблюдались в I-ой и III-ей группах ($p<0,001$). Уровень CD8+ был достоверно увеличен у больных в I-ой ($p<0,01$) и III-ей ($p<0,001$) группах. Достоверное снижение

иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) наблюдалось у пациентов в I-ой и III-ей группах ($p < 0,001$) за счет снижения уровня CD4+ и незначительного увеличения уровня CD8+.

Выявлены изменения в состоянии гуморального иммунитета. У пациентов в I-ой ($p < 0,001$), II-ой и III-ей группах ($p < 0,001$) наблюдалось достоверное повышение уровня CD19+ В-лимфоцитов. Уровень ЦИК был увеличен у больных всех групп, достоверные изменения выявлены в I-ой ($p < 0,01$) и III-ей ($p < 0,001$) группах. Уровень IgA достоверно снижен у пациентов в I-ой и III-ей группах ($p < 0,001$), недостоверно уровень IgM увеличен у больных в I-ой и III-ей группах, снижен во II-ой и IV-ой группах. Уровень IgG достоверно снижен у пациентов в I-ой и III-ей группах ($p < 0,001$). Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) и фагоцитарное число (ФЧ) были достоверно снижены у больных в I-ой и III-ей группах ($p < 0,001$), во II-ой группе ($p < 0,05$). Уровень естественных киллеров - NK-клеток (CD3-CD56+16) был достоверно снижен у пациентов в I-ой и III-ей группах ($p < 0,001$), во II-ой и IV-ой группах изменения были не достоверны (табл.1).

Таким образом, у больных с диагностированной хламидийной инфекцией мы наблюдали признаки преимущественного поражения клеточного и дисбаланс гуморального звеньев иммунитета, что соответствует данным литературы [Рюмин Д.В., 2005; Фидаров А.В., 2006; Кошкин С.В., 2008]. Повышение уровня В-лимфоцитов CD-19+, по-видимому, обусловлено адаптационными механизмами иммунной системы, направленными на элиминацию возбудителя инфекции и, возможно, является своеобразной компенсаторной реакцией иммунной системы в ответ на дефицит клеток Т-хелперов/индукторов, в чем мы согласны с литературными данными [Рюмин Д.В., 2005; Фидаров А.В., 2006]. Уменьшение концентраций сывороточных иммуноглобулинов G и A может быть связано с местной воспалительной реакцией при их участии в цитолизе микроорганизмов в зоне иммунного ответа, в чем наше мнение совпадает с мнением Д.В. Рюмина, 2005 г. В целом иммунный ответ при эрозивных поражениях желудка отличается

вариабельностью, у части больных протекает на фоне минимальных изменений иммунного статуса, иммунограмма других пациентов отличается выраженным дисбалансом, что, вероятно, обусловлено присутствием различной патогенной микрофлоры, развитием экстрагенитальных форм хламидийной инфекции и другими факторами. Данных о состоянии иммунитета у больных с хроническими эрозиями желудка, ассоциированными с хламидийной инфекцией, в доступной нам литературе мы не нашли.

Таблица 1.

Состояние иммунного статуса у больных с урогенитальным хламидиозом в сочетании с хроническими эрозиями желудка

Изучаемые показатели	Конт-роль (здоровые) n=20	Группы больных (по результатам обследования биоптатов эрозий желудка)			
		I группа хламидии (n=16)	II группа Helicobacter pylori (n=25)	III группа хламидии и Helicobacter pylori (n=17)	IV группа Не выявлены хламидии и Helicobacter pylori (n=20)
CD3+ % Т-лимфоциты	64,5±1,8	57,6±1,2***	59,5±1,4*	56,4±1,3***	63,2±1,9
CD4+ % Т-хелперы/ индукторы	46,2±1,6	40,2±1,2***	42,9±1,5	39,7±1,1***	43,6±1,5
CD8+ % Т-супрессоры/ цитотоксические	25,3±1,2	29,8±1,3**	27,9±1,3	30,6±1,1***	26,1±1,3
ИРИ CD4+/CD8+	1,8±0,01	1,6±0,05***	1,7±0,07	1,5±0,06***	1,7±0,09
CD19+ % В-лимфоциты	12,4±1,1	17,1±1,2***	16,4±1,1**	16,6±0,5***	13,1±1,4
NK-cells % CD3-CD56+16 (естественные киллеры)	16,2±1,2	11,9±1,1***	12,4±0,9*	12,2±0,9***	12,9±1,2
ФАН % (фагоцитарная активность нейтрофилов)	28,2±1,3	23,3±1,3***	24,1±1,1*	23,2±1,5***	24,4±1,7
ФЧ % (фагоци- тарное число)	4,1±0,2	3,2±0,2***	3,1±0,4*	3,1±0,3***	3,6±0,3
ЦИК опт.ед.	500±25	590±25**	530±29	610±19,1***	520±25
IgA г/л	2,3±0,1	1,8±0,1***	2,0±0,1	1,7±0,1***	2,1±0,2
IgM г/л	2,5±0,2	2,7±0,1	2,4±0,2	2,8±0,2	2,2±0,1
IgG г/л	10,6±0,2	9,8±0,2***	9,8±0,3	9,6±0,2***	10,2±0,2

Достоверность в сравнении с контролем: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

В лечении больных II-ой группы (в биоптатах эрозий желудка выявлены *Helicobacter pylori*) и IV-ой группы (в биоптатах эрозий желудка не выявлены хламидии и *Helicobacter pylori*) мы не участвовали. Всем больным с урогенитальным хламидиозом в сочетании с хроническими эрозиями желудка было проведено противохламидийное лечение. Пациентам I-ой (в биоптатах эрозий найдены хламидии) группы назначался азитромицин по 1,0 г в сутки 1 раз в неделю – 3,0 г на курс, больным III-ей группы (в биоптатах эрозий желудка выявлены хламидии и *Helicobacter pylori*), учитывая присутствие обеих инфекций, в первые три дня назначался азитромицин по 1,0 г в сутки (с целью эрадикации *Helicobacter pylori*), впоследствии по 1,0 г в неделю – 5,0 г на курс (с целью перекрытия трех репродуктивных циклов развития хламидий); флуконазол по 150 мг 1 раз в неделю на протяжении всего курса антибиотикотерапии; пациентам I-ой (в биоптатах эрозий желудка найдены хламидии) и III-ей (в биоптатах эрозий желудка выявлены хламидии и *Helicobacter pylori*) групп был назначен гастропротективный препарат с антихеликобактерной активностью де-нол (240мг 2 раза в день на протяжении всего курса антибиотикотерапии); всем пациентам III-ей (в биоптатах эрозий желудка выявлены хламидии и *Helicobacter pylori*) группы также был назначен метронидазол по 500 мг 3 раза в день 7 дней и ингибитор протонной помпы – омепразол по 20 мг 2 раза в день на протяжении курса антибиотикотерапии; пациентам I-ой (в биоптатах эрозий найдены хламидии) группы омепразол назначался по результатам [рН-метрии](#) (при повышенной кислотности). После курса антибактериальной терапии всем больным были назначены эубиотики в течение 4-6 недель. Женщинам назначалось местное лечение (влагалищные ванночки с эубиотиками). Одновременно проводилось обследование на наличие хламидийной инфекции половых партнеров с дальнейшим их лечением и проведением контроля излеченности.

64 больным I-ой группы (в биоптатах эрозий желудка выявлены хламидии) и 52 больным III-ей группы (в биоптатах эрозий желудка выявлены хламидии и *Helicobacter pylori*) мы катamnестически провели изучение проведенной до

нашего исследования традиционной противоязвенной терапии (антациды, H₂-блокаторы, ингибиторы протонного насоса, прокинетики), 4 больных I-ой группы и 8 больных III-ей группы мы не включили в это исследование, так как заболевание у них возникло впервые. Побочных эффектов при лечении различными методами не наблюдалось.

Использование для лечения пациентов, в биоптатах эрозий которых найдены хламидии, схем лечения, направленных на лечение хламидийной инфекции в сочетании с препаратами де-нол и омепразол позволило добиться купирования основных клинических симптомов и синдромов хронических эрозий желудка (болевой, диспепсический синдромы, болезненность в эпигастрии при пальпации, положительный симптом Менделя) в более короткие сроки (табл.2), а эпителизацию хронических эрозий желудка в большем проценте случаев (табл.3), чем при традиционной противоязвенной терапии.

Таблица 2.

Сроки купирования основных клинических проявлений эрозий желудка у больных урогенитальным хламидиозом при лечении больных различными методами (дни)

Показатели	Группы больных			
	I группа, хламидии (n=68)		III группа, хламидии и Helicobacter pylori (n=60)	
	Противохламидийное лечение, де-нол (n=68)	Традиционная терапия (n=64)	Противохламидийное лечение, де-нол (n=60)	Традиционная терапия (n=52)
Болевой синдром	3,2 ± 0,2***	4,3 ± 0,3	3,3 ± 0,3*	4,2 ± 0,3
Диспепсический синдром	2,6 ± 0,2***	5,3 ± 0,3	3,2 ± 0,3*	4,2 ± 0,3
Болезненность в эпигастрии при пальпации	4,4 ± 0,3*	5,6 ± 0,4	4,6 ± 0,3	5,1 ± 0,2
Симптом Менделя	4,2 ± 0,3**	5,4 ± 0,3	4,5 ± 0,3	4,5 ± 0,2

Достоверность в сравнении с контролем: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

При сочетании в эрозиях желудка хламидийной и хеликобактерной инфекций рекомендовано противохламидийную схему лечения и де-нол, омепразол использовать в комплексе с метронидазолом, что позволяет

добиться элиминации *Helicobacter pylori* в 83,3% случаев, хламидийной инфекции в 89,1% случаев. При неудачах в лечении хламидийной инфекции повторный курс со сменой антибиотика (Юнидокс Солютаб или офлоксацин) позволил добиться элиминации хламидийной инфекции у всех пациентов.

Таблица 3.

Эпителизация хронических эрозий желудка у больных урогенитальным хламидиозом под воздействием различных методов лечения

Группы больных							
I гр. хламидии (n=68)				III гр. хламидии и <i>Helicobacter pylori</i> (n=60)			
Противохламидийное лечение, де-нол (n=68)		Традиционная терапия (n=64)		Противохламидийное лечен., де-нол (n=60)		Традиционная терапия (n=52)	
Абс. к-во.	%	Абс. к-во.	%	Абс. к-во	%	Абс.	%
58	85,3	36	56,2	54	90,0	32	61,5

Изучение отдаленных результатов лечения больных хроническими эрозиями желудка в течение 2 лет после окончания терапии с использованием противохламидийных препаратов, де-нола и омепразола было проведено у 72 (56,3%) больных I-ой и III-ей группы, рецидивы эрозий мы наблюдали в 13,9% случаев, в отличие от катамнестических данных результатов традиционной терапии за тот же период, когда рецидивы эрозий наблюдались в 29,7% случаев. В результате внедрения комплекса лечебно-оздоровительных мероприятий получено снижение частоты рецидивов хронических эрозий желудка в 2 раза. Рассчитан условный экономический эффект при лечении больных с урогенитальным хламидиозом в 2008-2009 годы (в ценах данного периода). Пациентов лечили в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях (стоимость лечения в поликлинике в среднем составила 221,5 рублей, в круглосуточном стационаре – 1257,3 рубля). При соблюдении медико-экономических стандартов лечения больных условный экономический эффект от снижения частоты обострений составил 143 486, 4 рубля.

Выводы

1. У больных урогенитальным хламидиозом в сочетании с хроническими эрозиями желудка хламидии способны инокулироваться в эрозии желудка (32,7% случаев) и осложнять течение последних. Сочетание хламидий с *Helicobacter pylori* в биоптатах эрозий желудка у больных урогенитальным хламидиозом установлено в 15,3% случаев.
2. У больных урогенитальным хламидиозом, в биоптатах эрозий желудка которых выявлялись хламидии или сочетание хламидий и *Helicobacter pylori*, в большем проценте случаев выявлялись болевой (100%) и диспепсический (95,3%) синдромы, по сравнению с больными, в биоптатах эрозий желудка которых хламидии не выявлялись (90,2% и 77,3% случаев соответственно), наблюдалось достоверное повышение среднего показателя интенсивности болевого ($2,9 \pm 0,08$ баллов) и диспепсического ($3,33 \pm 0,24$ баллов) синдромов ($p < 0,01$), по сравнению с больными группы наблюдения ($2,4 \pm 0,10$ и $1,42 \pm 0,11$ баллов соответственно). Выявлена корреляционная зависимость: между частотой обострений хронических эрозий желудка и нарушениями в диете, злоупотреблением алкоголем ($P = 0,76$); между давностью заболевания и наличием осложненных форм хламидийной инфекции ($P = 0,61$); между частотой сопутствующих заболеваний и пораженностью слизистой оболочки желудка хламидиями и *Helicobacter pylori* ($P = 0,83$); между интенсивностью болевого синдрома, наличием диспепсических проявлений и наличием хронических эрозий желудка ($P = 0,80$); между симптомами пальпаторной и перкуторной болезненности ($P = 0,50$) у больных с хроническими эрозиями желудка и урогенитальным хламидиозом.
3. У больных с хроническими эрозиями желудка, ассоциированными с хламидийной инфекцией, встречались преимущественно только хронические эрозии (93,8% случаев), преобладали группы эрозий от 1 до 5, крупные (более 5 мм) эрозии с локализацией в антральном отделе

желудка. Определена корреляционная зависимость между размером эрозий желудка и интенсивностью болевого синдрома ($P=0,50$).

4. У больных урогенитальным хламидиозом, в биоптатах хронических эрозий желудка которых выявлялись хламидии, наблюдалось достоверное, по сравнению с контролем, снижение показателей клеточного иммунитета - CD3+ ($57,6\pm 1,2$, норма $64,5\pm 1,8$, $p<0,001$), CD4+ ($40,2\pm 1,2$, норма $46,2\pm 1,6$, $p<0,001$), повышение уровня CD8+ ($29,8\pm 1,3$, норма $25,3\pm 1,2$, $p<0,01$), снижение ИРИ (CD4+/CD8+) ($1,6\pm 0,05$, норма $1,8\pm 0,01$, $p<0,001$), изменение показателей гуморального иммунитета – повышение уровня CD19+ ($17,1\pm 1,2$, норма $12,4\pm 1,1$, $p<0,001$), ЦИК (590 ± 25 , норма 500 ± 25 , $p<0,01$), снижение уровня IgA ($1,8\pm 0,1$, норма $2,3\pm 0,1$, $p<0,001$) и IgG ($9,8\pm 0,2$, норма $10,6\pm 0,2$, $p<0,001$), незначительное повышение уровня IgM ($2,7\pm 0,1$, норма $2,5\pm 0,2$), изменение неспецифических факторов резистентности организма - фагоцитарная активность нейтрофилов ($23,3\pm 1,3$, норма $28,2\pm 1,3$, $p<0,001$), фагоцитарное число ($3,2\pm 0,2$, норма $4,1\pm 0,2$, $p<0,001$), естественные киллеры - НК-клетки (CD3-CD56+16) ($11,9\pm 1,1$, норма $16,2\pm 1,2$, $p<0,001$).
5. Включение в схемы лечения хронических эрозий желудка, в биоптатах которых найдены хламидии, препаратов с противохламидийной активностью приводило к купированию основных клинических проявлений и эпителизации хронических эрозий желудка в 87,7% случаев. При изучении отдаленных результатов лечения через 2 года рецидивы эрозий мы наблюдали в 13,9% случаев, в отличие от катамнестических данных результатов традиционной терапии за тот же период, когда рецидивы эрозий наблюдались в 29,7% случаев.

Практические рекомендации

1. Больных с урогенитальным хламидиозом при наличии гастроэнтерологических жалоб (болевой, диспепсической синдромы) направлять на эндоскопическое исследование с целью выявления хронических эрозий желудка и дальнейшего исследования биоптатов слизистой оболочки желудка на хламидийную инфекцию.
2. При сборе анамнеза у больных с хроническим рецидивирующим течением эрозий желудка, выраженностью болевого и диспепсического синдромов, устойчивостью хронических эрозий желудка к традиционной терапии и отсутствием эпителизации эрозий желудка после элиминации *Helicobacter pylori* выявлять жалобы со стороны мочеполового тракта, наличие в прошлом половых инфекций, заболеваний суставов и назначать консультацию дерматовенеролога с целью исключения хламидийной инфекции.
3. При эндоскопическом исследовании у больных с преобладанием единичных крупных хронических эрозий, преимущественной локализации эрозий в антральном отделе желудка проводить биопсию слизистой оболочки желудка с дальнейшим исследованием биоптата на хламидийную инфекцию методами ПЦР (полимеразной цепной реакции) и ПИФ (прямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами).
4. В комплексное лечение пациентов с хроническими эрозиями желудка, в биоптатах которых выявлены хламидии, включать: азитромицин по 1,0 г в сутки 1 раз в неделю – 3,0 г на курс; лавомакс - первые двое суток по 125 мг, затем через 48 часов по 125 мг, курсовая доза 1,25 г; флуконазол по 150 мг 1 раз в неделю на протяжении всего курса антибиотикотерапии. После антибиотикотерапии проводить курс лечения эубиотиками в течение 4-6 недель.
5. При рецидиве хронических эрозий желудка после противохламидийного лечения при выявлении хламидий в биоптатах

эрозий желудка проводить повторный курс противохламидийной терапии со сменой антибиотика (Юнидокс Соллютаб по 0,1 г 2 раза в сутки в течение 14 дней или офлоксацин по 0,2 г 3 раза в сутки в течение 14 дней).

6. С целью снижения частоты рецидивов хронических эрозий желудка, в биоптатах которых найдены хламидии, а также реинфицирования хламидийной инфекцией обследовать на хламидии половых партнеров с последующим их лечением и проведением контроля излеченности.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Загртдинова, Р.М. Хламидии как фактор развития эрозивного гастрита / Р.М. Загртдинова, Е.П. Кузнецов, А.Ю. Малков // Вестник последипломного медицинского образования. Материалы V симпозиума «Новое в дерматовенерологии, андрологии, гинекологии: наука и практика». - Москва, 2000. - № 1. – С.28.
2. Кузнецов, Е.П. Хламидии как фактор развития некоторых форм эрозивных поражений желудка / Е.П. Кузнецов, Р.М. Загртдинова, А.Ю. Малков, В.Ю. Балобанов, П.А. Кузнецов // Современные тенденции развития гастроэнтерологии. Тезисы докладов V научно-практической конференции 21-22 сентября 2000. - Ижевск, 2000. – С.158.
3. Загртдинова, Р.М. Роль хламидийной инфекции в развитии хронических эрозивных гастритов / Р.М. Загртдинова, В.В. Трусов, Е.П. Кузнецов, А.Ю. Малков // Вестник последипломного медицинского образования. - Москва, 2001. - № 1.–С.101.
4. Загртдинова, Р.М. Место хламидий в ассоциации микроорганизмов при эрозивных гастритах / Р.М. Загртдинова, В.В. Трусов, Е.П. Кузнецов, А.Ю. Малков, С.Г. Кочуров, Т.В. Шемякина, В.Л. Шишегова, Т.Н. Тебенькова // Вестник последипломного медицинского образования. Материалы VII междисциплинарного симпозиума «Новое в дерматовенерологии, андрологии, акушерстве и гинекологии: наука и практика». - Москва, 2002. - № 1.– С.59.

5. Малков, А.Ю. Новые аспекты в лечении эрозивных гастритов / А.Ю. Малков, В.В. Трусов, Р.М. Загртдинова, Е.П. Кузнецов, Р.Ю. Газизуллин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Научно – практический журнал. Материалы 4-го Российского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2002». – Санкт-Петербург, 2002. - № 2–3.– С.79.
6. Загртдинова, Р.М. Хламидиоз в Удмуртии / Р.М. Загртдинова, С.А. Зворыгин, А.Ю. Малков, Т.Н. Кузнецова // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы дерматовенерологии», посвященной 110-летию со дня рождения А.С. Зенина и 70-летию кафедры дерматовенерологии Самарского государственного медицинского университета. – Самара, 2002. – С.122.
7. Малков, А.Ю. Эндоскопическая диагностика хламидийных эрозивных поражений желудка / А.Ю. Малков, Р.М. Загртдинова, Е.П. Кузнецов // Материалы двенадцатой Российской гастроэнтерологической недели. II съезд Российского общества эндоскопистов. – М., 2006. – С. 129.
8. **Загртдинова, Р.М. Ассоциация *Clamidia trachomatis* и *Helicobacter pylori* при эрозивных поражениях желудка по данным исследования биопсийного материала / Р.М. Загртдинова, В.В. Трусов, Е.П. Кузнецов, А.Ю. Малков // Морфологические ведомости. Международный морфологический журнал. – Москва-Берлин, 2006. - № 1-2 – С.86-87.**
9. Загртдинова, Р.М. Особенности клиники, эпидемиологии и лечения висцерального хламидиоза / Р.М. Загртдинова, В.В. Трусов, Е.П. Кузнецов, А.Ю. Малков // Актуальные вопросы дерматовенерологии и внутренних болезней. Материалы Юбилейной конференции, посвященной 70-летию кафедры дерматовенерологии. – Ижевск, 2006. – С.122.
10. Загртдинова, Р.М. Особенности хронических эрозий желудка у больных урогенитальным хламидиозом. / Р.М. Загртдинова, В.В. Трусов, Е.П. Кузнецов, А.Ю. Малков // Учебное пособие для клинических ординаторов, интернов, курсантов ФПК,

- дерматовенерологов, терапевтов, гастроэнтерологов, врачей общей практики. - ООО «АВС» - Ижевск, 2007. – 30 с.
11. Малков, А.Ю. Состояние иммунитета у больных с эрозивными поражениями желудка, ассоциированными с *Helicobacter pylori* и *Chlamidia trachomatis* / Малков А.Ю. // Иммунология Урала. Материалы VI конференции иммунологов Урала, 28-31 октября 2007 г. – Ижевск, 2007. – С.105.
12. Загртдинова, Р.М. Висцеральный хламидиоз и хронические эрозии желудка / Р.М. Загртдинова, А.Ю. Малков // Патифизиология – современной медицине. Материалы межрегиональной конференции, посвященной 70-летию кафедры патифизиологии Ижевской государственной медицинской академии, 28-29 ноября 2007 г. – Ижевск, 2007. – С.88-89.
13. Малков А.Ю. Клиническая характеристика сочетания хламидийной инфекции и хронических эрозий желудка / Малков А.Ю. // Вестник последипломного медицинского образования. – Москва, 2007. - № 3-4 - С.42-45.
14. Трусов, В.В. Клиническая значимость обследования биопсийного материала на патогенную микрофлору (*Chlamidia trachomatis* и *Helicobacter pylori*) при хронических эрозиях желудка / В.В. Трусов, А.Ю. Малков, Р.М. Загртдинова, Е.П. Кузнецов // Морфологические ведомости. Международный морфологический журнал. – Москва, 2008. - № 3-4. — С.219-220.
15. Загртдинова, Р.М. Особенности хронических эрозий желудка у больных урогенитальным хламидиозом / Р.М. Загртдинова, В.В. Трусов, А.Ю. Малков, Е.П. Кузнецов // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – Москва, 2010. - №5 (12). - С.42-44.
16. Загртдинова, Р.М. Хламидийная инфекция в Удмуртской республике / Р.М. Загртдинова, А.Ю. Малков // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. Международный научно-практический журнал. - Ижевск, 2010 - № 4. - С. 25-27.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:
<http://www.gastroscan.ru/literature/>