

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ВЕЩЕСТВАМИ РАЗЪЕДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

КОНАХОВИЧ И.И., САЧЕК М.М., ДЫБАЛЬ А.Б.

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Резюме. Целью исследования было оценить клинико-экономическую эффективность антисекреторной и эрадикационной терапии у пациентов с острыми отравлениями веществами разъедающего действия (ООВРД) с учетом инфекции *H. pylori*. Обследовано в динамике 116 пациентов с ООВРД, проходивших лечение в отделении острых отравлений УЗ «Витебская областная клиническая больница». Всем больным проводили фиброгастродуоденоскопию с биопсией из сохраненных участков слизистой оболочки желудка с последующим гистологическим исследованием. Инфекция *H. pylori* оказывает негативное воздействие на репаративные процессы слизистой оболочки желудка (СОЖ) при различной степени поражения веществами разъедающего действия.

Проведение эрадикационной терапии *H. pylori*-позитивным больным с эритематозной гастропатией и с эрозивно-язвенным поражением желудка приводит к уменьшению выраженности хронического воспаления, активности воспаления, атрофии в СОЖ, в отличие от пациентов, получавших антисекреторную терапию ($p < 0,05$). При проведении эрадикации инфицированным *H. pylori* больным отмечаются более быстрые темпы заживления эрозий и язв желудка при ООВРД, в сравнении с антисекреторной терапией: сокращение сроков заживления на 2 койко-дня, $p = 0,04$. Целесообразно осуществлять дополнительные вложения на проведение эрадикации у *H. pylori*-позитивных больных с эрозивно-язвенным поражением желудка ($CER_i = 19356,08$ бел.руб.) для повышения эффективности фармакотерапии.

Ключевые слова: острые отравления веществами разъедающего действия, *H. pylori*, слизистая оболочка желудка, эпителизация эрозий и язв.

Abstract. The research objective was to estimate clinicoeconomic efficiency of antisecretory and eradication therapies in patients with acute poisoning with corrosive substances (APCS) taking into account *H. pylori* infection. The results of treatment of 116 patients with APCS in the department of acute poisonings in Vitebsk regional clinical hospital was surveyed in dynamics.

All patients underwent fibrogastroduodenoscopy with biopsy from the preserved sites of mucous membrane of the stomach with the subsequent histologic research. *H. pylori* infection exerts negative influence on the regeneration processes of gastric mucous membrane (MMG) at various degrees of the damage with corrosive substances. Giving eradication therapy to *H. pylori*-positive patients with erythematosis gastropathy and to those with erosion-ulcer damage of the stomach leads to the reduction of the expressiveness of chronic inflammation, inflammation activity, atrophy in MMG, unlike the patients receiving antisecretory therapy ($p < 0,05$). On carrying out eradication in the *H. pylori* infected patients faster rates of the healing of erosions and gastric ulcers in case of APCS are observed in comparison with antisecretory therapy: reduction of healing terms by 2 days, $p = 0,04$. It is expedient to make additional investments for carrying out eradication in *H. pylori* positive patients with erosion-ulcer damage of the stomach ($CER_i = 19356,08$ Belarusian roubles) to increase the efficiency of pharmacotherapy

Keywords: acute poisoning by corrosive substances, *H. pylori*, a gastric mucous membrane, epitelisation erosion and ulcers

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической фармакологии - Конахович И.И.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) больные с острыми отравлениями составляют 15-20% всех больных, экстренно поступающих на стационарное лечение [11, С. 2], в Республике Беларусь отравления занимают четвертое место среди десяти основных причин смерти [2]. Вещества разъедающего действия являются одними из наиболее

распространенных факторов острых отравлений, вследствие накопления их в большом количестве в окружающей среде [9, 16]. Динамика заболеваемости ООВРД в зависимости возраста пациентов свидетельствует о ее возрастании в группе лиц трудоспособного возраста [13].

Быстро всасываясь в высокой концентрации, вещества разъедающего действия вызывают некроз клеток на большом протяжении, что особенно опасно при длительной экспозиции в желудке. Отторжение слизистой оболочки ведет к образованию эрозий, язв и нередко сопровождается кровотечением. Обширная площадь пораженной поверхности, наличие некротических масс, недостаточное кровоснабжение, истощение иммунной системы создают идеальные условия для развития патогенной микрофлоры, определяющей в последующем течение раневого процесса и скорость заживления [5].

H. pylori-ассоциированная инфекция усиливает факторы агрессии и существенно снижает защитные факторы слизистой оболочки желудка (СОЖ) [6, 7].

В настоящее время инфекция *Helicobacter pylori* считается важным этиопатогенетическим фактором в механизме индукции воспалительных изменений в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны, а также в нарушении клеточного обновления СОЖ [1, 10, 14, 15]. Установлено, что существующий длительные годы хеликобактерный гастрит в последующем становится причиной развития хронического атрофического гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы и рака желудка [8].

Изучение комбинированного воздействия на СОЖ химических веществ разъедающего действия и инфекции *H. pylori* – путь к оптимизации фармакотерапии поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ООВРД.

Цель исследования: оценить клинико-экономическую эффективность антисекреторной и эрадикационной терапии у пациентов с ООВРД с учетом инфекции *H. pylori*.

Методы

Обследовано в динамике 116 пациентов с ООВРД (78 мужчин и 38 женщин), проходивших лечение в отделении острых отравлений УЗ «Витебская областная клиническая больница», средний возраст составил $45,6 \pm 1,6$ года. Этиологическими факторами являлись: кислоты, щелочи, неизвестные вещества разъедающего действия, окислители.

Всем больным проводилось общепринятое клиническое обследование, включающее фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФГДС) с биопсией из сохраненных участков СОЖ по схеме: передняя стенка антрального отдела желудка, задняя стенка антрального отдела желудка, передняя стенка тела желудка, задняя стенка тела желудка с последующим гистологическим исследованием [1]. Морфологические изменения СОЖ оценивались в соответствии с критериями Хьюстонской модификации Сиднейской системы [1]. Все показатели оценивались в баллах (0, 1, 2, 3) и проводился анализ количественных значений выраженности признака [10]. Для диагностики *H. pylori* использовали быстрый уреазный тест и морфологическое исследование биоптата при увеличении $\times 1000$. Плотность колонизации *H. pylori* оценивали в баллах в соответствии с методикой Л.И. Аруина и соавт.: (+) – слабая степень обсемененности, (++) – умеренная, (+++) – выраженная [1].

Сравнение морфологических признаков осуществлялось попарно внутри групп: при эритематозной гастропатии ФГДС проводилась на $2 \pm 0,7$ сутки и на $10 \pm 0,9$ сутки после лечения; при эрозивно-язвенном поражении желудка – на $10 \pm 0,4$ сутки и на $20 \pm 1,3$ сутки после лечения, считая выборки связанными, а также сравнение групп между собой до и после лечения. Сроки заживления поражений СОЖ больных с ООВРД оценивались в соответствии с эндоскопическими критериями поражения СОЖ, результаты кодировались цифрами: 0 – отсутствие поражения, 1 – эритематозное поражение слизистой оболочки желудка (гиперемия, отек), 2 – эрозии, 3 – язвы [4]. При эритематозной гастропатии критериями эффективности фармакотерапии являлись результаты морфологического исследования – снижение степени

выраженности хронического воспаления и активности гастрита, при эрозивно-язвенном поражении желудка критериями эффективности терапии были данные морфологического исследования – снижение степени выраженности хронического воспаления и активности гастрита, а также результаты эндоскопического исследования: полное заживление эрозий и язв. Статистическая обработка проводилась в программе Statistica 6,0 с использованием U-критерия Манна-Уитни, вычислялся критерий χ^2 : различия сравниваемых показателей расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Пациенты с эритематозной гастропатией, вызванной веществами разъедающего действия ($n=57$ человек), были разделены на 3 группы: первая ($n=32$) – H. pylori-положительные пациенты, получавшие антисекреторную терапию, вторая ($n=19$) – H. pylori-отрицательные пациенты, которым назначалась антисекреторная терапия, третья ($n=6$) – H. pylori-положительные пациенты, в схему лечения которых включалась эрадикационная терапия.

Пациенты с эрозиями и язвами желудка, вызванными веществами разъедающего действия ($n=59$ человек), были разделены на 3 группы: первая ($n=26$) – H. pylori-положительные пациенты, которым назначалась антисекреторная терапия, вторая ($n=12$) – H. pylori-отрицательные пациенты, получавшие антисекреторную терапию, третья ($n=21$) – H. pylori-положительные пациенты, которым в схему лечения включалась эрадикационная терапия. Исходные морфологические данные в группах с эритематозной гастропатией и в группах с эрозиями и язвами желудка не имели между собой статистически значимых различий ($p > 0,05$). Антисекреторная терапия включала в себя блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (фамотидин) или ингибиторы протонной помпы (омепразол). Эрадикационная терапия основывалась на рекомендациях 3 Маастрихтского консенсуса [14]. У пациентов в течение 7-14 дней использовали схему тройной терапии, состоявшую из ИПП (омепразол), кларитромицина и амоксициллина (или метронидазола).

Экономическая составляющая антисекреторной и эрадикационной терапии у H. pylori-положительных пациентов с эрозиями и язвами желудка оценивалась по показателю соотношения «затраты-эффективность», который рассчитывался по формуле 1 [3]:

$$CER = DC + IC / Ef \quad (1),$$

где CER (cost-effectiveness ratio) – соотношение «затраты-эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности);

DC – прямые затраты (затраты на лекарственные средства и на пребывание больных в стационаре (стоимость койко-дня) в белорусских рублях);

IC – не прямые затраты (при проведении анализа не учитывались);

Ef – эффективность применения медицинской технологии (сроки заживления эрозий и язв желудка по данным эндоскопического исследования).

Для определения стоимости дополнительной единицы конечного результата лечения у H. pylori-положительных пациентов с эрозиями и язвами желудка нами использован также анализ «приращения эффективности затрат». Расчет «приращения эффективности затрат» производился по формуле 2 [3]:

$$CER_i = (DC_1 - DC_2) / (Ef_1 - Ef_2) \quad (2), \text{ где}$$

CER_{incr} – показатель приращения эффективности затрат (инкрементный показатель, который демонстрировал, каких дополнительных вложений требовало достижение одной дополнительной единицы эффективности при использовании более эффективной технологии);

DC_1 – прямые затраты при применении 1-й технологии (антисекреторная терапия фамотидином или омепразолом): показатель затрат на лекарственные средства и затраты на пребывание больных в стационаре (стоимость койко-дня); DC_2 – прямые затраты при применении 2-й технологии (эрадикационной терапии): показатель затрат на лекарственные средства и затраты на пребывание больных в стационаре (стоимость койко-дня);

В качестве цен на ЛС при проведении анализа использованы средние цены рассчитанные по данным прайс-листа ЗАО «Фармсервис» по состоянию на 02.04.2009 г (таблица 1) [12].

Таблица 1

Характеристика фармакотерапии, используемой у *Helicobacter pylori*-позитивных пациентов при ООВРД

Фармакотерапия	Лекарственное средство (лекарственная форма), суточная доза	Средняя цена лекарственного средства
Эрадикационная терапия (для парентерального введения)	Омепразол (лифилизированный порошок для инъекций), 40 мг	10434 ± 0
	Кларитромицин (лифилизированный порошок для инъекций), 1000 мг	33749 ± 0
	Метронидазол (раствор для инъекций), 1000 мг	1620 ± 195,0
Эрадикационная терапия (для перорального применения)	Омепразол (капсулы), 40 мг	419 ± 63,4
	Кларитромицин (таблетки), 1000 мг	5584 ± 1307,5
	Амоксициллин (таблетки), 2000 мг	1752 ± 494,8
Антисекреторная терапия (для парентерального введения)	Омепразол (лифилизир.порошок для инъекций), 40 мг	10434 ± 0
	Фамотидин (лифилизир.порошок для инъекций), 40 мг	6122 ± 0
Антисекреторная терапия (для перорального введения)	Омепразол (капсулы), 40 мг	419 ± 63,4
	Фамотидин (таблетки), 40 мг	251 ± 86,6

Для расчета затрат использовалась средняя стоимость 1 койко-дня пребывания больного в стационаре по данным планово-экономического отдела УЗ «Витебская областная клиническая больница», составившая 64043,5±10121,5 белорусских рублей (по состоянию на 01.07.2009). Другие компоненты затрат при использовании различных стратегий лечения (антисекреторной или эрадикационной терапии) были приняты равными и при проведении анализа не учитывались.

Результаты и обсуждение

Из 116 пациентов, обследованных на инфекцию быстрым уреазным тестом и гистологическим методом, *H. pylori* определялся у 85 больных, что составляло 73,3% (95% ДИ 71,85-74,75%).

В группе *H. pylori*-позитивных больных с эритематозной гастропатией, получавших антисекреторную терапию (таблица 2), после лечения в антральном отделе отмечались выраженное хроническое воспаление, слабые активность воспаления, атрофия, реактивность лимфоидных фолликулов

показатели которых в динамике уменьшались на 0,2 балла, 0,3 балла, 0,1 балла соответственно, имела место слабо выраженная кишечная метаплазия.

Таблица 2

Морфологические изменения (в баллах, $M \pm m$) при эритематозной гастропатии у *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных больных на фоне антисекреторной терапии

Признак	Наличие <i>H. pylori</i>				Отсутствие <i>H. pylori</i>			
	антральный отдел		тело желудка		антральный отдел		тело желудка	
	до лечения (n=22)	после лечения (n=20)	до лечения (n=22)	после лечения (n=20)	до лечения (n=14)	после лечения (n=14)	до лечения (n=14)	после лечения (n=14)
Атрофия р	1,1 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,2	0,7 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,2	0,2 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 0,3
	0,16		0,88		0,93		0,14	
Воспаление р	1,8 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,1
	0,77		0,80		0,36		0,67	
Активность р	1,2 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,1
	0,37		0,25		0,15		0,17	
Лимфоидные фолликулы р	0,3 $\pm$ 0,1	0,2 $\pm$ 0,2	0,4 $\pm$ 0,2	0,3 $\pm$ 0,2	0,1 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,1	0	0
	0,81		0,92		0,66		-	
Кишечная метаплазия р	0,2 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,2	0,2 $\pm$ 0,1	0,2 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,1	0	0,4 $\pm$ 0,2
	0,73		0,46		0,89		0,21	

Данные морфологические изменения не являлись статистически значимыми ($p > 0,05$). В теле СОЖ после проведенной терапии сохранялось умеренно выраженное хроническое воспаление, слабая активность воспаления и реактивность лимфоидных фолликулов в процессе лечения уменьшались на 0,3 балла и 0,1 балла соответственно, слабо выраженная атрофия увеличивалась на 0,1 балла, сохранялась слабая кишечная метаплазия.

Однако, описанные морфологические изменения не являлись статистически значимыми ($p > 0,05$). В СОЖ до лечения, включавшего антисекреторную терапию, отмечалась слабая плотность колонизации *H. pylori* в 27,2%, умеренная – в 36,4%, выраженная – у 36,4%. После проведенного лечения у 35% имела место слабая обсемененность *H. pylori*, у 35% умеренная, у 40% – выраженная.. При сравнении данных обсемененности инфекцией до и

после лечения χ^2 составлял 26,25, $p=0,00003$, следовательно, группы имели между собой статистически значимые различия.

В группе неинфицированных *H. pylori* пациентов с эритематозной гастропатией после терапии, включавшей антисекреторные лекарственные средства (таблица 2), в антральном отделе СОЖ наблюдались слабые хроническое воспаление, активность воспаления, которые в процессе лечения уменьшались на 0,2 балла и 0,3 балла соответственно. Атрофия, кишечная метаплазия и реактивность лимфоидных фолликулов после лечения оставались слабыми.

Описанные морфологические изменения СОЖ не являлись статистически значимыми ($p>0,05$). В теле желудка у данной группы больных после проведенного лечения отмечались слабо выраженные хроническое воспаление и активность воспаления, которые в динамике уменьшались на 0,1 и 0,5 балла соответственно, слабые атрофия и кишечная метаплазия в процессе лечения увеличивались на 0,7 балла и 0,4 балла соответственно, лимфоидные фолликулы не обнаруживались. Данные морфологические изменения СОЖ не являлись статистически значимыми ($p>0,05$).

При сравнении между собой результатов морфологического исследования биоптатов *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов с эритематозной гастропатией было установлено, что у *H. pylori*-негативных после проведения антисекреторной терапии степень выраженности хронического воспаления в антральном отделе и активность воспаления в теле желудка меньше, в сравнении с *H. pylori*-позитивными больными ($p=0,04$, $p=0,03$ соответственно), по другим показателям статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$).

В группе *H. pylori*-позитивных больных с эритематозной гастропатией, в схему лечения которых включалась эрадикационная терапия (таблица 3), после лечения в СОЖ антрального отдела имели место слабо выраженные хроническое воспаление и активность воспаления, показатели которых в

динамике уменьшались на 0,5 балла ($p=0,01$) 0,9 балла ($p=0,004$) соответственно.

Таблица 3

Морфологические изменения (в баллах, $M \pm m$) при эритематозной гастропатии у *H. pylori*-позитивных больных при включении в схему лечения эрадикационной терапии

Признак	антральный отдел		тело желудка	
	до лечения (n=6)	после лечения (n=4)	до лечения (n=6)	после лечения (n=4)
Атрофия	$0,6 \pm 0,4$	$0,5 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,4$
<i>p</i>	0,75		0,29	
Воспаление	$1,5 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0$	$1,2 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$
<i>p</i>	0,01		0,75	
Активность	$1,2 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0$	$0,5 \pm 0,3$
<i>p</i>	0,004		0,09	
Лимфоидные фолликулы	$0,5 \pm 0,5$	$0,3 \pm 0,3$	0	0
<i>p</i>	0,75		-	
Кишечная метаплазия	0	0	0	0
<i>p</i>	-		-	

Атрофия и реактивность лимфоидных фолликулов были также выражены слабо, их показатели в процессе лечения уменьшались на 0,1 балла ($p=0,75$) и 0,2 балла ($p=0,75$) соответственно, кишечная метаплазия не выявлялась. В теле желудка после проведенного лечения наблюдались слабые хроническое воспаление, активность воспаления, показатели которых на фоне терапии уменьшались на 0,1 балла ($p=0,75$) и 0,5 балла ($p=0,09$) соответственно, выраженность атрофии увеличивалась на 0,4 балла ($p=0,29$), кишечная метаплазия и лимфоидные фолликулы не обнаруживались. В СОЖ до проведения эрадикации выявлялась слабая плотность колонизации *H. pylori* у 83,3%, умеренная – у 16,7%. После проведенного лечения в биоптатах из сохраненных участков СОЖ инфекция не выявлялась, $p=0,003$.

Сравнение между собой результатов морфологического исследования гастробиоптатов пациентов с эритематозной гастропатией, в схему лечения которых была включена эрадикационная терапия, и *H. pylori*-позитивных больных, получавших антисекреторную терапию, было установлено, что степень выраженности хронического воспаления и активности воспаления в антральном отделе после проведения эрадикации становилась меньше, в отличие от группы сравнения ($p=0,01$, $p=0,01$ соответственно).

У *H. pylori*-позитивных больных с эрозиями и язвами желудка, которым назначалась антисекреторная терапия (таблица 4), в антральном отделе СОЖ отмечались умеренное хроническое воспаление, показатель которого в процессе лечения уменьшался на 0,3 балла ($p=0,15$), слабая активность воспаления в динамике уменьшалась на 0,4 балла ($p=0,04$), слабые атрофия и кишечная метаплазия на фоне терапии уменьшались на 0,1 балла ($p=0,85$) и 0,2 балла ($p=0,53$) соответственно, реактивность лимфоидных фолликулов увеличивалась на 0,1 балла ($p=0,42$).

В теле СОЖ после применения антисекреторных лекарственных средств наблюдались умеренное хроническое воспаление, слабая атрофия, их показатели на фоне проводимого лечения уменьшались на 0,2 балла и 0,4 балла соответственно, активность воспаления оставалась слабой, реактивность лимфоидных фолликулов в динамике увеличивалась на 0,3 балла, кишечная метаплазия не выявлялась. Данные морфологические изменения не являлись статистически значимыми ($p>0,05$). В СОЖ до лечения слабая обсемененность *H. pylori* отмечалась у 47,36% пациентов, умеренная и выраженная – по 26,32% соответственно. После терапии слабая колонизация *H. pylori* отмечалась у 14,29%, умеренная – у 28,57%, выраженная – у 28,57%, у каждого четвертого больного инфекция не выявлялась ($p=0,07$).

При сравнении данных степени обсемененности инфекцией до и после лечения χ^2 составлял 15,24, $p=0,02$, следовательно группы имели между собой статистически значимые различия.

После лечения имели место слабые кишечная метаплазия и реактивность лимфоидных фолликулов, их показатели в динамике увеличивались на 0,1 балла и 0,5 балла соответственно, однако, морфологические изменения не являлись статистически значимыми ($p>0,05$).

В группе *H. pylori*-негативных пациентов с эрозиями и язвами желудка, получавших антисекреторную терапию (таблица 4), в антральном отделе СОЖ сохранялось умеренное хроническое воспаление, наблюдались слабо

выраженные активность воспаления и атрофия, показатели которых в процессе лечения уменьшались на 0,2 балла и 0,3 балла соответственно.

Таблица 4

Морфологические изменения (в баллах, $M \pm m$) при эрозиях и язвах желудка у *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных больных на фоне антисекреторной терапии

признак	Наличие <i>H. pylori</i>				Отсутствие <i>H. pylori</i>			
	антральный отдел		тело желудка		антральный отдел		тело желудка	
	до лечения (n=19)	после лечения (n=14)	до лечения (n=19)	после лечения (n=14)	до лечения (n=11)	после лечения (n=11)	до лечения (n=11)	после лечения (n=11)
Атрофия	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,6 ± 0,2	1,3 ± 0,1	1,0 ± 0,3	1,8 ± 0,3	0,6 ± 0,2
p	0,85		0,21		0,5		0,02	
Воспаление	1,9 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,1	1,9 ± 0,3	1,3 ± 0,1
p	0,15		0,24		0,8		0,03	
Активность	1,4 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,5	0,9 ± 0,1	1,3 ± 0,6	0,6 ± 0,2
p	0,04		0,51		0,9		0,2	
Лимфоидные фолликулы	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,2	0,1 ± 0,1	0,4 ± 0,3	0	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,3	0,2 ± 0,1
p	0,42		0,36		0,4		0,4	
Кишечная метаплазия	0,3 ± 0,2	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,5	0,1 ± 0,1
p	0,53		0,21		0,9		0,6	

В теле желудка на фоне антисекреторной терапии отмечалось уменьшение до слабо выраженных хронического воспаления и атрофии ($p=0,03$, $p=0,02$ соответственно). После лечения обнаруживались слабые активность воспаления, кишечная метаплазия и реактивность лимфоидных фолликулов, данные показатели в динамике снижались на 0,6 балла ($p=0,16$), 0,4 балла ($p=0,38$) и 0,2 балла ($p=0,27$) соответственно.

Сравнение результатов морфологического исследования *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов с эрозиями и язвами желудка, получавших антисекреторную терапию, показало, что после лечения у *H. pylori*-негативных больных активность воспаления была меньше, чем в группе сравнения ($p=0,04$), других статистически значимых различий не обнаружено.

Следует отметить, что наблюдаемое статистически значимое уменьшение степени атрофии в гастробиоптатах обследованных пациентов за анализируемый период (10 суток), объясняется тем, что при описании гастробиоптатов атрофия оценивалась визуально по уменьшению количества нормальных желез [1]. Диффузная воспалительная инфильтрация слизистой оболочки может раздвигать железы, в результате чего создается впечатление об

атрофии, так как желез в поле зрения становится меньше, хотя абсолютное количество их остается прежним (ложная атрофия) [1]. При исчезновении воспалительной инфильтрации или ее уменьшении железы сближаются между собой, при этом диагноз атрофии снимается. Явление ложной атрофии имело место у категории пациентов с эрозивно-язвенным поражением СОЖ, вызванным веществами разъедающего действия, ее уменьшение через 10 суток еще раз подтверждало, что омепразол в большей степени снижает диффузную воспалительную инфильтрацию СОЖ.

Наличие или отсутствие истинной атрофии, которая характеризуется необратимой утратой желез желудка с их замещением метаплазированным эпителием или фиброзной тканью, оценивается не ранее 6 месяцев после проведенного лечения [1].

У *H. pylori*-положительных больных с эрозиями и язвами желудка, в схему лечения которых включалась эрадикационная терапия (таблица 5), при морфологическом исследовании гастробиоптатов из сохраненных участков СОЖ антрального отдела были выявлены слабо выраженные хроническое воспаление, активность воспаления и атрофия ($p=0,001$, $p=0,003$, $p=0,02$ соответственно).

Таблица 5

Морфологические изменения (в баллах, $M \pm m$) при эрозиях и язвах желудка у *H. pylori*-положительных больных при включении в схему лечения эрадикационной терапии

признак	антральный отдел		тело желудка	
	до лечения (n=21)	после лечения (n=17)	до лечения (n=21)	после лечения (n=17)
Атрофия p	1,3 $\pm$ 0,2	0,7 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,4	0,8 $\pm$ 0,2
	0,02		0,86	
Воспаление p	1,7 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,1
	0,001		0,1	
Активность p	1,2 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,2	0,4 $\pm$ 0,1
	0,003		0,04	
Лимфоидные фолликулы p	0,1 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,1	0	0,1 $\pm$ 0,1
	0,82		0,69	
Кишечная метаплазия p	0,4 $\pm$ 0,2	0,3 $\pm$ 0,1	0,2 $\pm$ 0,2	0,04 $\pm$ 0,04
	0,71		0,79	

Сравнение результатов морфологического исследования *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-негативных пациентов с эрозиями и язвами желудка,

получавших антисекреторную терапию, показало, что после лечения у *H. pylori*-негативных больных активность воспаления была меньше, чем в группе сравнения ($p=0,04$), других статистически значимых различий не выявлено.

После проведенной эрадикации наблюдались слабо выраженная реактивность лимфоидных фолликулов и слабая кишечная метаплазия, показатель которой в динамике уменьшался на 0,1 балла ($p=0,71$). В теле желудка после эрадикационной терапии отмечалось уменьшение слабо выраженной активности воспаления на 0,6 балла ($p=0,04$), слабо выраженных хронического воспаления на 0,3 балла ($p=0,1$), атрофии на 0,2 балла ($p=0,86$), кишечной метаплазии на 0,16 балла ($p=0,79$), реактивность лимфоидных фолликулов после лечения была также слабой ($p=0,69$). В СОЖ до проведения эрадикации отмечалась слабая плотность колонизации *H. pylori* у 61,91% пациентов, умеренная – у 28,57%, выраженная – у 9,52%. После проведения эрадикации в биоптатах из сохраненных участков СОЖ инфекция не выявлялась в 82,35% случаев, в 17,65% случаев имела место слабая обсемененность *H. pylori* ($p=0,001$).

При сравнении морфологических данных *H. pylori*-позитивных пациентов с эрозивно-язвенным поражением СОЖ при ООВРД, получавших антисекреторную терапию, и больных, в схему лечения которых по показаниям включалась эрадикационная терапия, было выявлено, что после эрадикации в антральном отделе СОЖ степень хронического воспаления, активность воспаления и атрофия меньше, чем в группе получавшей антисекреторные лекарственные средства ($p=0,04$, $p=0,03$, $p=0,04$ соответственно), а также меньше степень выраженности активности воспаления в теле СОЖ ($p=0,01$).

При оценке заживления эрозивно-язвенных поражений желудка у *H. pylori*-позитивных пациентов в зависимости от фармакотерапии (таблица 6) по результатам эндоскопического исследования было выявлено, что на фоне проводимой антисекреторной терапии наиболее быстро заживление эрозий и язв желудка, вызванных воздействием веществ разъедающего действия,

происходило у *H. pylori*-негативных пациентов (сокращение сроков заживления на 3 койко-дня, $p=0,02$), в сравнении с *H. pylori*-позитивными больными.

Таблица 6

**Эпителизация эрозий и язв желудка при ООВРД по данным
эндоскопического исследования**

Инфекция	Наличие <i>H. pylori</i>		Отсутствие <i>H. pylori</i>	p
Вид фармакотерапии (количество пациентов)	Эрадикационная терапия (n=21)	Антисекреторная терапия (n=26)	Антисекреторная терапия (n=12)	
Сутки заживления эрозий и язв желудка, Медиана (95% ДИ)	9 (8; 10)	11 (8; 14)	8 (7; 10)	
Сравнение заживления у <i>H. pylori</i> -позитивных пациентов, получавших антисекреторную и эрадикационную терапию				0,04
Сравнение заживления у <i>H. pylori</i> -позитивных и <i>H. pylori</i> -негативных пациентов, получавших антисекреторную терапию				0,02
Сравнение заживления у <i>H. pylori</i> -позитивных, получавших эрадикационную терапию и <i>H. pylori</i> -негативных пациентов, получавших антисекреторную терапию				0,22

У *H. pylori*-позитивных пациентов эпителизация эрозий и язв желудка химической этиологии более быстро происходила при включении в схему лечения эрадикационной терапии (сокращение сроков заживления на 2 койко-дня, $p=0,04$), в сравнении с инфицированными *H. pylori* больными, получавшими антисекреторную терапию.

Эрадикационная терапия продемонстрировала более высокую эффективность, в сравнении с антисекреторной терапией (фамотидин и омепразол): регенерация эрозий и язв желудка у *H. pylori*-позитивных пациентов происходила в более короткие сроки. Расчет показателя «затраты-эффективность»:

Анализ «затраты-эффективность» выявил, что эрадикационная терапия является более затратной технологией, в сравнении с антисекреторной терапией (фамотидин и омепразол):

$$CER_{\text{эрадикация}} = 376384,57 + 640435 / 9 = 112979,95 \text{ бел.руб.};$$

$$CER_{\text{антисекретор. терапия}} = 48423,77 + 768522 / 11 = 74267,79 \text{ бел.руб.}$$

Расчет показателя приращения эффективности затрат при использовании эрадикационной терапии у *Helicobacter pylori*-позитивных пациентов, в сравнении с использованием антисекреторной терапии:

$$CER_i = (112979,95 - 74267,79) / (11 - 9) = 19356,08 \text{ бел.руб.}$$

Таким образом, первичная стоимость эрадикационной терапии выше любой монотерапии, однако, дополнительные вложения при проведении эрадикации у *Helicobacter pylori*-позитивных больных составляют 19356,08 бел.руб., однако, данная тактика ведения пациентов с ООВРД способствует предупреждению развития отдаленных последствий обсемененности СОЖ *Helicobacter pylori* (рецидивов язв желудка, кровотечений, аденокациномы), что приведет, в итоге, к экономии финансовых средств.

Заключение

1. При ООВРД патологический процесс в СОЖ развивается на фоне хронического воспаления слизистой оболочки желудка, которое в 73,3% случаев вызвано инфекцией *H.pylori*.

2. Инфекция *H. pylori* оказывает негативное воздействие на репаративные процессы СОЖ при различной степени поражения веществами разъедающего действия. По данным морфологического исследования биоптата, у *H. pylori*-позитивных пациентов с эритематозной гастропатией на фоне антисекреторной терапии степень выраженности хронического воспаления в антральном отделе и активность воспаления в теле желудка больше, в сравнении с *H. pylori*-негативными больными ($p=0,04$, $p=0,03$ соответственно); у *H. pylori*-позитивных пациентов с эрозиями и язвами желудка, получавших антисекреторную терапию, активность воспаления больше, чем в группе с отсутствием *H. pylori* в СОЖ ($p=0,04$).

3. Проведение эрадикационной терапии *H. pylori*-позитивным больным с эритематозной гастропатией приводит, по данным морфологического исследования, к уменьшению степени выраженности хронического воспаления и активности воспаления в антральном отделе, в отличие от пациентов, получавших антисекреторную терапию ($p=0,01$, $p=0,01$ соответственно). При включении эрадикационной терапии *H. pylori*-позитивным пациентам с эрозивно-язвенным поражением желудка в антральном отделе СОЖ степень хронического воспаления, активность воспаления и ложная атрофия меньше,

чем в группе получавшей антисекреторные лекарственные средства ($p=0,04$, $p=0,03$, $p=0,04$ соответственно), а также становится менее выраженной активность воспаления в теле желудка ($p=0,01$), чем в группе сравнения.

4. На фоне антисекреторной терапии у *H. pylori*-негативных пациентов эндоскопически наблюдается более быстрая эпителизация эрозивно-язвенного поражения СОЖ, в сравнении с *H. pylori*-позитивными пациентами: сокращение сроков заживления на 3 койко-дня, $p=0,02$. При включении в схему лечения инфицированных *H. pylori* больных эрадикационной терапии отмечаются, по результатам эндоскопического исследования, более быстрые темпы заживления эрозий и язв желудка, вызванных веществами разъедающего действия, в сравнении пациентами, получавшими антисекреторную терапию: сокращение сроков заживления на 2 койко-дня, $p=0,04$, что ведет к сокращению сроков госпитализации пациентов с ООВРД.

4. Целесообразно осуществлять дополнительные вложения на проведение эрадикации у *H. pylori*-позитивных больных с эрозивно-язвенным поражением желудка, вызванным веществами разъедающего действия, ($CER_i = 19356,08$ бел.руб.) для повышения эффективности фармакотерапии и предупреждения развития отдаленных последствий обсемененности СОЖ *Helicobacter pylori* (рецидивов язв желудка, кровотечений, аденокациномы).

Литература

1. Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капулер, В.А. Исаков. - Москва: Триада-Х, 1998, 69 – 119 с.
2. Беларусь / ВОЗ // [Электронный ресурс]. – 2009. – Режим доступа: - http://search.who.int/search?ie=utf8&lr=lang_ru&site=default_collection&client=WHO&proxystylesheet=russian&output=xml_no_dtd&oe=utf8&q. - Дата доступа: 28.01.2009.
3. Воробьев, П.А. Клинико-экономический анализ / П.А. Воробьев [и др.]; под общ.ред. П.А. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 778 с.

4. Дельво, М. Минимальная стандартная терминология 2.0h / М. Дельво, Л. Корман, Е. Федоров // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.endoscopy.ru/doctor/mst.html>. - Дата доступа: 19.05.2009.

5. Канус, И.И. Острые отравления уксусной кислотой. Патогенез, клиника, диагностика, интенсивная терапия. Методические рекомендации / И.И. Канус, В.Э. Олецкий. – Минск: БелГИУВ, 1999. – 3-5 с.

6. Касьяненко, В.И. Результаты динамического наблюдения за больными язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки после эрадикации *Helicobacter pylori* / В.И. Касьяненко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. - № 4. – С.19-24.

7. Лапина, Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки / Т.Л. Лапина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. – 2006. - № 5. – С. 2-7.

8. Лечение и профилактика поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в современной клинической практике: учеб. пособие / под ред. проф. А.Л. Верткина. – Москва, 2007. – С. 47-59.

9. Лужников, Е.А. Острые отравления: Руководство для врачей / Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова. - Москва: Медицина, - 2000. - 308 с.

10. Пиманов, С.И. Влияние эрадикации *Helicobacter pylori* на морфологические изменения слизистой оболочки желудка / С.И. Пиманов Е.В. Макаренко, Ю.В. Крылов, М.Е. Матвеев [и др.] //Архив патологии. – 2006. – Том 68, № 5. – С. 22 - 27.

11. Прасмыцкий, О.Т. Основы токсикологии: методические рекомендации / О.Т. Прасмыцкий, И.З. Ялонецкий; М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т. – Минск, 2007. – 52 с.

12. Тематический выпуск для фармацевтов, провизоров и руководителей медицинских учреждений № 302 / Эксперсс-информация и анализ рынка. – 2009. - № 7. – 52 с.

13. Cibisev, A. Epidemiology of severe poisonings caused by ingestion of caustic substances / A. Cibisev, Z. Nikolova-Todorova, C. Bozinovska [et al.] // Prilozi. [Electronic resource]. – 2007. – Vol. 2, № 28. – Mode of access: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18356788?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum. – Date of access: 18.02.2008.

14. Malfertheiner, P. The Maastricht 3 Consensus Report: Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain // [Electronic resource]. - Eur. Gastroenterol. Rev. – 2005. – Vol. 59, № 62. – P. 1 - 4. - Mode of access: [[http: // www.helicobacter.org/download/](http://www.helicobacter.org/download/)] - Date of access: 12.03.2008.

15. Warren, J.R. Gastric pathology associaced with *Helicobacter pylori* / J.R. Warren // Gastroenterology Clinic. – 2000. – Vol.29. № 3. – P. 705-751.

16. Zarković, S. Acute states in poisoning with corrosive substances / S. Zarković, I. Busić, A. Volić // J. Toxicol Clin. [Electronic resource]. – 1992. - Vol. 1, № 12. - Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1460587?ordinalpos>
Date of access: 18.01.2008.