

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРФОРАТИВНОЙ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Трухалев В.А.<sup>1</sup>, Гомозов Г.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Несмотря на значительный успех, достигнутый в консервативном лечении язвенной болезни, количество пациентов, страдающих осложнениями данной патологии, не имеет тенденции к снижению. Описаны случаи перфоративной язвы в детском возрасте. До настоящего времени не определен метод оперативного лечения, дающий наилучшие послеоперационные результаты. Резекция желудка и различные варианты ваготомии сопровождаются развитием специфических осложнений в отдалённом послеоперационном периоде, являются травматичными операциями. Ушивание перфорации, являясь технически простым и малотравматичным вмешательством, имеет противоречивые отдалённые результаты. В настоящее время предпринимаются попытки снизить травматичность данного оперативного вмешательства. Актуальным остаётся и вопрос консервативного лечения перфоративной язвы. Нет однозначного подхода в выборе схем противоязвенной терапии, что связано с выработкой *Helicobacter pylori* резистентности к основным применяемым препаратам. Вопросы оперативного и консервативного лечения перфоративной язвы остаются актуальными до настоящего времени и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: перфоративная язва, ушивание перфоративной язвы, эрадикационная терапия.

## TODAY SITUATION WITH PROBLEM OF TREATMENT OF PERFORATED OF PEPTIC ULCER

Trukhalev V.A.<sup>1</sup>, Gomozov G.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State State-Financed Educational Institution of Higher Professional Education “Nizhny Novgorod State Medical Academy” of Ministry of Public Health of the Russian Federation

Despite significant success in conservative treatment of peptic ulcer, the number of patients suffering from complications of this pathology has no decrease trend. Perforated peptic ulcer cases in childhood are described. Surgical treatment method with best post-operation result is not defined yet. Gastric resection and different types of vagotomy are accompanied by specific complications in remote post-operation period and are traumatic surgeries. Closure of perforation has controversial remote results but is technically simple and less traumatic. Now there are some attempts to decrease traumatism of this operative treatment. A matter about conservative treatment of perforated ulcer is still acute. There is no identical approach to choice of anti-ulcer therapy schemes due to resistance response of *Helicobacter pylori* to major applied preparations. Matters related to operative and conservative treatment of ruptured ulcer are still acute and require further studies.

Keywords: perforated ulcer, suture plication, eradication therapy.

В настоящее время, несмотря на значительные успехи, достигнутые в медикаментозном лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, многие авторы отмечают, что на сегодняшний день данная патология продолжает сохранять лидирующее положение в структуре заболеваний органов желудочно-кишечного тракта [8]. За последние 10-15 лет не только не произошло ожидавшегося снижения частоты осложненных форм язвенной болезни, но и такие тяжелые жизнеугрожающие осложнения, как перфорация и профузное язвенное кровотечение, стали наблюдаться в 1,5-2 раза чаще [4; 27]. В настоящее время описаны случаи перфоративной язвы у детей. О. Ndouret. al. (2012) описывают 4 наблюдения перитонита, вызванного перфоративной язвой, у детей в возрасте 7 – 14 лет [40].

J.Y. Lauetal. (2011) провели метаанализ 93 исследований, посвящённых вопросу лечения осложнённой язвенной болезни. Ими установлено, что заболеваемость перфоративной язвой составляет 3,8–14 на 100 000 населения. Летальность после операции варьирует от 15,5 до 31%, составляя в среднем 23,5% [34]. В исследовании A. Wysockietal. (2011) был проведён анализ заболеваемости перфоративной язвой на территории Кракова в 1962-2006 годах. Установлено, что за эти годы заболеваемость перфоративной язвой не претерпела статистически значимых изменений, увеличилась доля женщин среди всех пациентов, а также увеличился средний возраст пациентов [50]. K. Thorsenetal. (2013) в ходе ретроспективного исследования, в которое был включён период с 2001 по 2010 год, установили, что заболеваемость перфоративной язвой и летальность при данной патологии не имеют тенденции к снижению [46].

В то же время за последние десять лет в ряде развитых стран мира произошли прогрессивные изменения в общей картине острых заболеваний пищеварительного тракта, приводящих к экстренной госпитализации, при этом наблюдается и снижение летальности [27]. M. Hermanssonetal. (2009) отмечают уменьшение количества осложнений язвенной болезни на территории Швеции с момента появления на рынке ингибиторов протонной помпы [27].

В последнее время отмечается повышение количества осложнённых язв, связанных с приёмом НПВС. Среди всех осложнений язвенной болезни НПВС-индуцированные язвы составляют до 50% [29].

В настоящее время в хирургическом лечении пациентов с перфоративной язвой в различных клинических ситуациях применяется разнообразная хирургическая тактика. Показания к различным операциям при перфоративной язве, выбор их методики и техники до сих пор остаются предметом обсуждения [4; 14]. Наиболее радикальным методом хирургического лечения пациентов с перфоративной язвой по-прежнему считается резекция желудка по обоим способам Бильрота, которую выполняют в различных модификациях, в том числе и в сочетании с ваготомией[3; 4; 11]. K. Kuwabaraetal. (2011) доказал в своём исследовании, основанном на метаанализе данных 699 медицинских центров, что у пациентов пожилого возраста, без явлений анемии и с давностью заболевания менее 24 часов, ближайшие послеоперационные результаты ушивания перфоративной язвы и резекции желудка сопоставимы [31]. Но в отдалённом периоде у 15–30% больных после данной операции развиваются различные патологические синдромы, нередко приводящие к инвалидности, причем у 1/2 пациентов постгастрорезекционные синдромы сочетаются между собой [1].

Целый ряд авторов продолжают успешно применять при перфоративной язве органосохраняющие операции, в основе которых лежат различные виды ваготомии в сочетании с локальными вмешательствами на области язвы в виде ушивания, иссечения с пилоропластикой, гемипилорэктомии, а также радикальной дуоденопластики [2; 12]. В то же время и после радикальных органосохраняющих операций у пациентов с перфоративной язвой в отдаленном периоде часто развиваются различные расстройства, которые носят название постваготомных синдромов. Отмечается, что у каждого третьего пациента после стволовой ваготомии в сочетании с иссечением язвы по Джадду в отдаленном периоде развиваются различные постваготомные расстройства, в том числе рецидив язвы [4].

В литературе существует много данных о том, что наиболее распространенная операция простого ушивания перфоративной язвы не потеряла своего значения ввиду относительной простоты, малой травматичности, и безопасности [5]. В последние годы для ушивания перфоративной язвы все шире используются эндовидеохирургические технологии, обеспечивающие ряд важных преимуществ в виде снижения частоты осложнений и уровня летальности, а также сокращения периода послеоперационной госпитализации [6; 14]. D. Jingetal. (2011) провели метаанализ 19 исследований. В результате было установлено, что лапароскопическое ушивание перфоративной язвы сопровождается более короткими сроками пребывания в стационаре, меньшей кровопотерей, а также более низкой долей осложнений и уровнем летальности по сравнению с открытой операцией [30]. К такому же выводу пришли M.J. Bertleffetal. (2009) в результате своего проспективногорандомизированного исследования [14]. В то же время ряд исследователей указывает на то, что лапароскопическое ушивание является более длительным оперативным вмешательством, что приводит к удлинению искусственной вентиляции лёгких и является фактором риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде [32]. Поэтому противопоказаниями к лапароскопическому ушиванию считаются количество баллов по шкале Воуе более 3, возраст более 70 лет и длительность заболевания более 24 часов [15].

Многими исследователями в настоящее время ведутся исследования, направленные на оптимизацию техники ушивания перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Наиболее технически сложным моментом лапароскопического ушивания перфорации является интракорпоральный шов, требующий от хирурга специфических навыков [37; 39]. Для упрощения процесса ушивания предложено применение специальных устройств – U-clip®, что позволяет сократить время операции и сделать шов более надёжным [26]. Кроме того, для уменьшения операционной травмы в настоящее время начинают применение единого лапароскопического доступа для ушивания перфоративной язвы [19].

Также изучается возможность применения синтетических материалов для закрытия дефекта. В экспериментальном исследовании J.O. Mariettaetal. (2009) для закрытия перфоративного дефекта была использована «заплата» из рассасывающегося материала лактид-гликолид-капролактона. В результате было установлено, что данная методика закрытия перфоративного дефекта не сопровождается осложнениями, через 2 недели происходит регенерация слизистой оболочки, а через 8 недель мышечного слоя [37].

Другим перспективным направлением лечения перфоративной язвы является NOTES. Экспериментальными исследованиями подтверждено, что данное оперативное вмешательство сопоставимо с лапароскопическим ушиванием перфорации, но сопровождается достоверно более низким уровнем парциального напряжения углекислого газа в крови в ходе оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде, что является принципиально важным у пациентов с хроническими заболеваниями [39]. E.A. Boninetal. (2012) проведено ретроспективное исследование, целью которого было: установить, какая доля пациентов с перфоративной язвой может быть оперирована с применением NOTES-технологий. Оценивались размер перфорации, методика выполненной операции и наличие противопоказаний к лапароскопии. Авторами установлено, что 52% пациентов являются потенциальными кандидатами для транслюминального вмешательства [17]. J. Bingeretal. (2013) доложены результаты лапароскопически-ассистированного NOTES-ушивания перфоративной язвы у 4 пациентов. Автором указывается, что данное оперативное вмешательство после совершенствования техники может стать методом выбора у пациентов пожилого и старческого возраста и у пациентов с выраженной сопутствующей патологией [16].

До настоящего времени не потерял своей актуальности и способ консервативного лечения перфоративной язвы. В 1946 Н. Taylor впервые сообщил о своём опыте консервативного лечения 28 пациентов с перфоративной язвой. Метод мог быть применён в ранние сроки и состоял в установке назогастрального зонда с аспирацией желудочного содержимого каждые 30 минут. Это позволило добиться полного излечения у 24 пациентов. В настоящее время, кроме аспирации желудочного содержимого по назогастральному зонду, метод Тейлора включает в себя антибиотики и антисекреторную терапию, но показания к его применению остаются предметом дискуссии [45]. С. Daskaleskuetal. (2006) считают, что данный метод может быть эффективен у пациентов с небольшой давностью заболевания и малым объёмом пневмоперитонеума. По такой методике ими проводилось лечение 64 пациентов, оказавшееся эффективным в 89% случаев [20]. В исследовании T. Oidaetal. (2012) установлено, что выполнение чрескожного дренирования брюшной полости повышает эффективность метода Тейлора [42]. Также считается, что консервативное лечение

перфоративной язвы возможно у пациентов пожилого и старческого возраста с выраженной сопутствующей патологией и высоким риском оперативного вмешательства [33].

Медикаментозное подавление желудочной секреции в настоящее время считается важной составляющей частью лечения пациентов с перфоративной язвой, поскольку ушивание направлено только на ликвидацию осложнения и не воздействует на патологический процесс, явившийся причиной перфорации [5]. Отмечается, что при всех видах операций результаты хирургического лечения перфоративной язвы позволяют значительно улучшить эффективность эрадикация *Helicobacter pylori* (HP). Лечение инфекции *Helicobacter pylori* в настоящее время по комбинации лекарственных средств, их дозам и продолжительности курса стандартизировано. Оно базируется на алгоритмах, разработанных под эгидой Европейской группы по изучению этой инфекции. Эти рекомендации носят название Маастрихтских. В качестве показателя, свидетельствующего об оптимальности схемы лечения, все Маастрихтские рекомендации называют на 80% эрадикацию HP [35; 36]. Этот стабильно высокий процент уничтожения микроорганизма должен быть легко воспроизводим при лечении в разных популяциях и разных регионах и странах.

Доказано, что в настоящее время двухкомпонентные схемы не удовлетворяют требованию эрадикации HP в 80% случаев [44]. В качестве терапии первой линии Маастрихтские рекомендации III предлагают следующие трехкомпонентные схемы лечения: ингибитор протонной помпы в стандартной дозировке 2 раза в день в сочетании с кларитромицином – 500 мг 2 раза в день и амоксициллином – 1000 мг 2 раза в день или метронидазолом – 400 или 500 мг 2 раза в день. Минимальная продолжительность тройной терапии – 7 дней, однако оказалось, что для данной схемы более эффективен 14-дневный курс лечения [23]. Тем не менее 7-дневная тройная терапия может быть признана приемлемой, если местные исследования показывают, что она высокоэффективна. Рекомендуется одинаковая терапия первой линии для всех стран, хотя в разных странах могут быть одобрены разные дозы лекарственных средств [36]. Четырехкомпонентная схема лечения включает в себя ингибитор протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в день, висмута субсалицилат/трикалиядицитрат – 120 мг 4 раза в день, метронидазол – 500 мг 3 раза в день и тетрациклин – 500 мг 4 раза в день. В Маастрихтских рекомендациях II четырехкомпонентная схема считалась терапией второй линии [35]. В Маастрихтских рекомендациях III учитывается возможность применения такой схемы в определенных клинических ситуациях как альтернативной терапии первой линии [36]. Это связано с тем, что появились результаты клинических исследований стандартной тройной терапии (ингибитор протонной помпы, амоксициллин, кларитромицин) в разных странах, согласно которым «целевая» эрадикация не достигается, оказываясь ниже 80% [25]. Наиболее

значимая причина снижения эффективности стандартной эрадикационной терапии – резистентность микроорганизма к антимикробным агентам. В настоящее время комбинация «ингибитор протонной помпы, кларитромицин, амоксициллин или метронидазол» остается рекомендуемой терапией первой линии для популяций с частотой резистентных штаммов к кларитромицину менее 15–20%. В популяциях с частотой резистентности к метронидазолу менее 40% предпочтительнее схема «ингибитор протонной помпы, кларитромицин, метронидазол» [36].

Согласно международным данным, резистентность НР к амоксициллину либо равна 0, либо она менее 1%. Такую же редкость представляет собой резистентность к тетрациклину, которая во многих странах вообще не описана [38]. Риск возникновения резистентности к кларитромицину связан с частотой назначения макролидов в данной группе населения. Различны и данные о влиянии резистентности к кларитромицину на исходы эрадикационной терапии. Максимальный из описанных эффектов следующий: 87,8% эрадикации НР при наличии чувствительных штаммов, 18,3% – при наличии резистентных штаммов [38]. Количество штаммов НР, резистентных к метронидазолу, в Европе и США колеблется от 20 до 40% [38]. Наблюдение в течение 1996-2001 гг. за динамикой резистентности к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину у штаммов НР, выделенных в Москве, показало, что во взрослой популяции уровень первичной резистентности НР к метронидазолу уже в 1996 г. превысил среднеевропейский показатель (25,5%) и составил 36,1%. На протяжении 1996–1999 гг. отмечалось увеличение числа первично резистентных штаммов НР к метронидазолу, а затем оно не выявлялось. Штаммов, резистентных к кларитромицину, выявлено не было. Относительный прирост количества штаммов НР, первично резистентных к кларитромицину, среди взрослой популяции за 1-й год наблюдения составил 8%, за 2-й – 6,4%, за 3-й – 2,7%. В 2000 г. уровень резистентности несколько снизился: если в 1999 г. он составлял 17,1%, то в 2000 г. – 16,6%. В 2001 г. наметилась явная тенденция к снижению этого показателя (13,8%). В 2005 г. в Москве у взрослых количество резистентных к метронидазолу штаммов составило 54,8%, к кларитромицину – 19,3% [9]. При этом при анализе штаммов НР, полученных от лиц, проживающих в разных городах РФ, были выявлены существенные различия вплоть до полного отсутствия кларитромицин-резистентных штаммов [9]. Чрезвычайное распространение штаммов, резистентных к метронидазолу, значительно ограничивает использование этого антибактериального агента. Так, по данным В. Ивашкина и соавт., в контролируемом исследовании схема «ингибитор протонной помпы, амоксициллин, метронидазол» была успешной лишь в 30% случаев [7].

Высокий процент уничтожения НР обеспечивают не только антибактериальные компоненты схемы лечения, но и ингибиторы протонной помпы. Без ингибитора протонной

помпы при применении только 2 тех же антибиотиков в тех же дозировках эрадикация НР снижается на 20-50%. Именно ингибиторы протонной помпы служат базисными препаратами схемы, обеспечивая путем мощного подавления желудочной секреции благоприятные условия для реализации действия антибиотиков [9]. Рядом исследований доказана эффективность стандартной тройной терапии даже при ее 7-дневной продолжительности. Так, в работе В. Пасечникова и соавт. (2004) больные с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (92 человека) получали стандартную тройную терапию в течение 7 дней: омепразол в сочетании с амоксициллином и кларитромицином в стандартных дозировках. Затем была проведена рандомизация: пациенты 1-й группы продолжали получать омепразол ещё 2 нед; пациенты 2-й группы не получали никакого лечения. Эрадикация НР была успешной у 84,2% пациентов первой группы, во 2-й – 82,2%. При этом учитывается, что заживление язвы достигнуто у 91,5% больных, получавших монотерапию омепразолом после антихеликобактерного курса, и у 93,3% больных, получавших только недельный курс эрадикационной терапии и никакого лечения в дальнейшем. Это косвенно свидетельствует об эффективности антихеликобактерного курса [13].

Предпринимаются самые разные попытки повысить эффективность стандартной тройной терапии. Так, имеются данные о том, что сочетание антихеликобактерной схемы с пробиотиком приводит к повышению показателя эрадикации НР и снижает частоту нежелательных явлений [21]. В исследовании с добавлением пребиотика лактулозы к схеме тройной терапии: омепразол в сочетании с амоксициллином и кларитромицином эрадикация НР достигнута в 85% случаев. В группе пациентов, пребиотика не получавших, степень эрадикации составила 90% (различие было статистически недостоверно). Отмечено, что лактулоза не способствовала увеличению эрадикации НР, но уменьшила частоту нарушений стула и метеоризм [10]. Наиболее обоснованным способом повышения эффективности стандартной тройной терапии следует признать увеличение ее продолжительности до 14 дней [23].

При неэффективности терапии первой линии следует, в первую очередь, избегать назначения антибиотиков, которые пациент уже получал. С точки зрения авторов Маастрихтских рекомендаций III, наиболее правильным выбором в данной ситуации является квадротерапия с препаратом висмута [36]. При анализе нескольких десятков клинических исследований с применением квадротерапии в качестве терапии второй линии средний показатель эрадикации микроорганизма составил 76% (60–100%). Данная схема доступна и эффективна. К ее недостаткам относят большое число таблеток и капсул, которые

приходится принимать ежедневно (до 18 штук в сутки), четырехкратный режим дозирования и сравнительно часто развивающиеся нежелательные явления[28].

Как терапию третьей линии Маастрихтские рекомендации III позиционируют тройную терапию с представителем рифамицинов (рифабутинном) и хинолонов (левофлоксацином). Кроме того, очень мала вероятность формирования резистентности НР к рифабутину[38]. Маастрихтские рекомендации III настаивают на осторожном назначении этого антибиотика, так как его широкое применение может привести к селекции резистентных штаммов *Mycobacteria*[36].

Тройная схема с левофлоксацином (ингибитор протонной помпы в сочетании с амоксициллином и левофлоксацином) в качестве терапии второй линии дает высокий результат эрадикации [41]. При этом в качестве терапии первой линии она, по данным ряда авторов, не имеет клинических преимуществ перед стандартной тройной схемой [24]. Кроме того, имеются данные, что в ряде популяций данная схема неэффективна [22]. Но с применением левофлоксацина связана проблема формирования резистентности к хинолонам. К настоящему времени рядом авторов резистентность к левофлоксацину выявлена у 17,2% штаммов НР [18]. Другими исследователями резистентность к левофлоксацину установлена в 30,3% случаев; показатель успешной эрадикации чувствительного к данному антибиотику микроорганизма – 75% против 33,3% при наличии резистентности [43].

Также сейчас очень пристальное внимание уделяется новой схеме эрадикации НР – последовательной терапии. Курс последовательной терапии занимает 10 дней: на первые 5 дней назначают ингибитор протонной помпы в стандартной дозе дважды в сутки в сочетании с амоксициллином; затем в течение еще 5 дней – ингибитор протонной помпы в стандартной дозе дважды в сутки в сочетании с кларитромицином и тинидазолом. В исследовании VairaD. et al. (2007) при последовательной терапии эрадикация НР составила 91 против 78% в группе сравнения (10-дневная стандартная тройная терапия). В группе пациентов, инфицированных штаммами, резистентными к кларитромицину, этот показатель достиг 89 против 29% [48].

Изучение отдаленных результатов ушивания перфорации у 363 больных показало, что через 1 год после операции с последующей эрадикацией НР из 65 пациентов рецидив язвы наступил у 51 (78,4%), необходимость в дальнейших операциях возникла у 21,5% больных [4].

Существуют и другие данные. В результате метаанализа, проведенного C.S. Wong et al. (2013), доказано, что эрадикационная терапия значительно снижает риск рецидива язвенной болезни в течение года у пациентов после ушивания перфоративной язвы [49]. P. Tomtitchon et al. (2012) отмечено, что в группе пациентов, получавших полноценную эрадикационную терапию, рецидив язвенной болезни наблюдался в течение года в 5,2%



против 35,2% в группе больных, в раннем послеоперационном периоде получавших только антисекреторные препараты без назначения антибиотиков [47].

Таким образом, анализ современной литературы показывает, что единства взглядов на тактику хирургического лечения больных с перфоративной язвой в настоящее время не выработано. В последние годы при перфоративной язве вновь становятся приоритетными операции минимального объема. Для получения оптимальных результатов многими авторами пропагандируется операция простого ушивания перфоративного отверстия с последующим проведением современного комплексного противоязвенного лечения. Некоторые авторы операцией выбора у подобных больных считают пластическое ушивание перфорации по различным способам, дающим возможность лучшего заживления язвы ДПК. Перспективные разработки направлены на снижение инвазивности и оптимизацию выполнения именно данного оперативного вмешательства. Также остаётся актуальным вопрос консервативного лечения перфоративной язвы, показания и противопоказания к нему. В последние годы сформулирована прогрессивная концепция о том, что проведение всем больным после операций минимального объема современной противоязвенной терапии, которая начинается в стационаре и продолжается в амбулаторных условиях под диспансерным врачебным наблюдением, может свести к минимуму частоту неудовлетворительных отдаленных результатов. Но не определены оптимальные схемы лечения язвенной болезни, позволяющие добиться наилучших результатов в отдаленном послеоперационном периоде. Поэтому актуальным остаётся вопрос изучения отдалённых результатов после операций по поводу перфоративной язвы и определения наилучшей тактики оперативного и консервативного лечения данной патологии.

### **Список литературы**

1. Аскерханов Г.Р. и др. Болезни оперированного желудка / Г.Р. Аскерханов, У.З. Загиров, А.С. Гаджиев.-М.:Медпрактика, 1998. - 152 с.
2. Бебуришвили А.Г. и др. Лечение перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки с применением малоинвазивных технологий / А.Г. Бебуришвили [и др.] // III конгресс московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь», 14-15 мая 2009 г. :тез.докл.— М., 2009.-С. 49-50.
3. Власов А.П. и др. Новые технологии в лечении осложненных дуоденальных язв / А.П. Власов [и др.] // Хирургия им. Н.И. Пирогова. - 2008. - № 8.- С. 44-18.

4. Гостищев В.К. и др. Радикальные оперативные вмешательства в лечении больных с перфоративными гастродуоденальными язвами / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев, Р.А. Головин // Хирургия им. Н.И. Пирогова.— 2009.-№3.-С. 10-16.
5. Евсеев М.А. и др. Стратегия антисекреторной терапии у больных с кровоточащими и перфоративными гастродуоденальными язвами / М.А. Евсеев, Г.Б. Ивахов, Р.А. Головин // Хирургия им. Н.И. Пирогова. – 2009. - № 3.- С. 46-52.
6. Емельянов С.И. и др. Лапароскопическая хирургия желудка / С.И. Емельянов [и др.].- М.:Медпрактика, 2002. - 164 с.
7. Ивашкин В.Т. и др. Азитромицин в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: итоги клинического испытания и фармако-экономические аспекты / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина, О.Ю. Бондаренко // Рос.журн. гастроэнт., гепатол., колопроктол. – 2001. - № XI: 2 (приложение № 136). – С. 58-63.
8. Климов А.Е., Лебедев Н.В., Войташевская Н.В., Малкаров М.А. и др. Тактика лечения больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением // Рос.мед. журнал.– 2007. - № 2. - С. 16-18.
9. Лапина Т.Л. Выбор схемы эрадикационной терапии при *Helicobacter pylori* в случае необходимости повторного лечения // Врач. – 2008. – №4. – С. 64 – 67.
10. Минушкин О.Н. и др. Эрадикационное лечение с нормазой язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / О.Н. Минушкин, И.В. Зверков, М.Д. Ардатская // Клин.перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2007. – № 5. – С. 21 – 25.
11. Никитин Н.А. и др. Хронические нарушения дуоденальной проходимости в ургентной хирургии язвенной болезни / Н.А. Никитин [и др.] // Матер. Всерос. конф. хирургов, посвящ. 75-летию со дня рождения проф. Б.С.Брискина.-М., 2003.-С. 41-44.
12. Оноприев В.И. и др. Отдаленные результаты лечения осложненных дуоденальных язв методом радикальной дуоденопластики в сочетании с расширенной селективной проксимальной ваготомией / В.И. Оноприев [и др.] // Журн. эксперимент., клинич. гастроэнтерол.– 2002. - № 3. - С.75 – 80.
13. Пасечников В.Д. и др. Является ли эрадикация *Helicobacter pylori* достаточной для заживления язв двенадцатиперстной кишки? / В.Д. Пасечников, О.Н. Минушкин, С.А. Алексеенко // Клин.перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – № 5. – С. 27 – 31.
14. Bertleff M.J. et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open repair of the perforated peptic ulcer: the LAMA Trial. / M.J. Bertleff [et al.] // World J. Surg. – 2009. – Vol. 33. – P. 1368 – 1373.

15. Bertleff M.J. et al. Laparoscopic correction of perforated peptic ulcer: first choice? A review of literature / M.J. Bertleff, J.F. Lange // *SurgEndosc.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1231 – 1239.
16. Bingerer J. et al. Feasibility of NOTES omental plug repair of perforated peptic ulcers: results from a clinical pilot trial / Bingerer J. [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2013. – Vol. 27. – P. 2201 – 2208.
17. Bonin E.A. et al. Natural orifice transluminal endoscopic surgery for patients with perforated peptic ulcer / E.A. Bonin, E. Moran, C.J. Gostout, A.L. McConico, M. Zielinski, J. Bingerer // *Surg. Endosc.* – 2012. – Vol. 26. – P. 1534 – 1538.
18. Cattoir V. et al. Update on fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*: new mutations leading to resistance and first description of a *gyrA* polymorphism associated with hypersusceptibility / V. Cattoir [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2007. – Vol. 29. – P. 389 – 396.
19. Dapri G. et al. Transumbilical single-access laparoscopic perforated gastric ulcer repair / G. Dapri, H. El Mourad, J. Himpens, G. Evola, L. Marsili, G.B. Cadiere // *Surg. Innov.* – 2012. – Vol. 19. – P. 130 – 133.
20. Daskalesku C. et al. Taylor's method: a therapeutic alternative for perforated gastroduodenal ulcer / C. Daskalesku [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2006. – Vol. 53. – P. 543 – 546.
21. Di Mario F. et al. “Rescue” therapies for the management of *Helicobacter pylori* infection / F. Di Mario, L.G. Cavallaro, C. Scarpignato // *Dig. Dis.* – 2006. – Vol. 24. – P. 113–130.
22. Ermis F. et al. Second-line levofloxacin-based triple therapy's efficiency for *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer / F. Ermis [et al.] // *South Med. J.* – 2011. – Vol. 104. – P. 579 – 583.
23. Ford A. et al. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? / A. Ford, P. Moayyedi // *Can. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 17 (Suppl. B). – P. 36 – 40.
24. Gopal R. et al. Standard triple versus levofloxacin based regimen for eradication of *Helicobacter pylori* / R. Gopal [et al.] // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 4. – P. 23 – 27.
25. Graham D.Y. et al. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy / D.Y. Graham, H. Lu, Y. Yamaoka // *Helicobacter.* – 2007. – Vol. 12. – P. 275 – 278.
26. Guglielminotti P. et al. Laparoscopic repair for perforated peptic ulcers with U-CLIP® / P. Guglielminotti, R. Bini, D. Fontana, R. Leli // *World J. Emerg. Surg.* – 2009. – Vol. 29. – P. 28.
27. Hermansson M. et al. Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974-2002 / M. Hermansson, A. Ekedahl, J. Ranstam, T. Zilling // *BMC Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 20. - № 9. – P. 9-25.

28. Hojo M. et al. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection / M. Hojo [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 36. – P. 690–700.
29. Ishikawa S. et al. Characteristics of serious complicated gastroduodenal ulcers in Japan / S. Ishikawa [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2012. – Vol. 113. – P. 147-154.
30. Jing D. et al. Meta-analysis of laparoscopic and open repair of perforated peptic ulcer / J. Ding [et al.] // *Zhonghua Wei Chang WaiKeZaZhi.* – 2011. – Vol. 14. – P. 785 - 789.
31. Kuwabara K. et al. Reappraising the surgical approach on the perforated gastroduodenal ulcer: should gastric resection be abandoned? / K. Kuwabara [et al.] // *J. Clin. Med. Res.* – 2011. – Vol. 3. – P. 213 – 222.
32. Kuwabara K. et al. Community-based evaluation of laparoscopic versus open simple closure of perforated peptic ulcers / K. Kuwabara [et al.] // *World J. Surg.* – 2011. – Vol. 35. – P. 2485 – 2492.
33. Larkin J.O. et al. Mortality in perforated duodenal ulcer depends upon pre-operative risk: a retrospective 10-year study / J.O. Larkin [et al.] // *Ir. J. Med. Sci.* – 2010. – Vol. 179. – P. 545-549.
34. Lau J.Y. et al. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality / J.Y. Lau [et al.] // *Digestion.* – 2011. – Vol. 84. - № 2. – P. 102-113.
35. Malfertheiner P. et al. Current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection - the Maasticht 2 – 2000 Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 167 – 180.
36. Malfertheiner P. et al. Current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maasticht III Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – P. 772 – 781.
37. Marietta J.O. et al. Comparison of closure of gastric perforation ulcers with biodegradable lactide-glycolide-caprolactone or omental patches / J.O. Marietta [et al.] // *JSLs.* – 2009. – Vol. 13. – P. 550 – 554.
38. Megraud F.H. *pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing / F. Megraud // *Gut.* – 2004. – Vol. 53. – P. 1374 – 1384.
39. Moran E.A. et al. Assessing the invasiveness of NOTES perforated viscus repair: a comparative study of NOTES and laparoscopy / E.A. Moran [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2012. – Vol. 26. – P. 103 – 109.
40. Ndour O et. al. Peritonitis following gastroduodenal ulcer perforation disease in children: report of 4 cases / O. Ndour [et. al.] // *Arch Pediatr.* – 2012. - № 19. – P. 9.

41. Nista E.C. et al. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication / E.C. Nista [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 1985 – 1990.
42. Oida T. et al. Percutaneous drainage in conservative therapy for perforated gastroduodenal ulcers / T. Oida [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2012. – Vol. 59. – P. 168 – 170.
43. Perna F. et al. Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: role of bacterial resistance / F. Perna [et al.] // *Dig. Liver. Dis.* – 2007. – Vol. 39. – P. 1001 – 1005.
44. Pieramico O. et al. Omeprazole-based dual and triple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer disease: a randomized trial. / O. Pieramico, M.V. Zanetti, M. Innerhofer, P. Malfertheiner // *Helicobacter.* – 1997. – Vol. 2. – P. 92 – 97.
45. Songne B. et al. Non operative treatment for perforated peptic ulcer: results of a prospective study / B. Songne [et al.] // *Annales de chirurgie.* – 2004. – Vol. 129. – P. 578 – 582.
46. Thorsen K et al. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and genderadjusted analysis of incidence and mortality / K. Thorsen, J.A. Soreide, J.T. Kvaloy, T. Glomsaker, K. Soreide // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19. – P. 347-354.
47. Tomtitchong P. et al. Systematic review and meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy after simple closure of perforated duodenal ulcer / P. Tomtitchong [et al.] // *Helicobacter.* – 2012. – Vol. 17. – P. 148 – 152.
48. Vaira D. et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial / D. Vaira [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146. – P. 556 – 563.
49. Wong C.S. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for prevention of ulcer recurrence after simple closure of perforated peptic ulcer: A meta-analysis of randomized controlled trials / C.S. Wong [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2013. – Vol. 182. – P. 219 – 226.
50. Wysocki A et al. Changes in the localization of perforated peptic ulcer and its relation to gender and age of the patients throughout the last 45 years / A. Wysocki, P. Budzyn'ski, J. Kulawik, W. Drozd // *World J. Surg.* – 2011. – Vol. 35. – P. 811 – 816.

#### **Рецензенты:**

Кукош М.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», г. Нижний Новгород.

Мухин А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии ФПКВ ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», г. Нижний Новгород.