

# Особенности старения больных язвенной болезнью

*Вавилов А.М.*

## Peculiarities of ageing at patients with stomach ulcer

*Vavilov A.M.*

*Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово*

© Вавилов А.М.

Цель исследования — сравнить темпы старения больных язвенной болезнью (ЯБ) и практически здоровых людей. Прослежена динамика биологического возраста 406 больных ЯБ 40—59 лет и сопоставимых групп практически здоровых людей. Старение у больных пептическими медиагастральными язвами развивается быстрее, чем у практически здоровых людей. Темпы старения у больных пептическими пилородуоденальными язвами зависят от течения заболевания и проводимой терапии.

**Ключевые слова:** старение, биологический возраст, язвенная болезнь.

The aim of investigation is to compare the rate of ageing at patients with stomach ulcer (SU) and of practically healthy people. Dynamics of biological age of 406 patients with SU aged 40—59 years and of comparable practically healthy groups has been observed. The ageing of patients with peptic mediagastric pyloroduodenal ulcers develops faster than of practically healthy people. The rate of ageing at patients with peptic mediagastric pyloroduodenal ulcers depends on the clinical course and effected therapy.

**Key words:** ageing, biological age, stomach ulcer.

УДК 616.6–053.2:616.9:616–084

### Введение

В настоящее время, несмотря на многочисленные экспериментальные и клинические исследования, эффективность лечения, первичной и вторичной профилактики хронических заболеваний внутренних органов остается неудовлетворительной [7, 11, 17]. Это делает очевидной необходимость поиска новых подходов к решению существующих проблем, которые могут быть предложены на основе изучения взаимосвязи хронических заболеваний внутренних органов и процесса естественного старения. К сожалению, до настоящего времени взаимосвязь естественного старения и этиопатогенеза заболеваний внутренних органов изучалась фрагментарно [13]. Влияние большинства распространенных лечебных мероприятий на закономерные процессы возрастной инволюции не описано [13].

Учитывая вышесказанное, целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение

темпа старения больных язвенной болезнью (ЯБ) с разной локализацией язвенных дефектов, различным течением заболевания и сопоставимых по календарному возрасту (КВ) и полу групп практически здоровых людей.

Наиболее доступным и информативным методом изучения особенностей старения конкретного пациента или группы больных признано в настоящее время определение биологического возраста (БВ) и контроль динамики названного показателя [2, 6, 12]. Согласно наиболее распространенным в России определениям, «биологический возраст — это показатель уровня износа структуры и функции определенного элемента организма, группы элементов и организма в целом, выраженный в единицах времени путем сопоставления значений замеренных индивидуальных биомаркеров с эталонными среднепопуляционными кривыми зависимости изменений этих биомаркеров от календарного возраста» [12]; «мо-

дельное понятие, определяемое как соответствие индивидуального морфофункционального уровня некоторой среднестатистической норме данной популяции, отражающее неравномерность развития, зрелости и старения различных физиологических систем и темп возрастных изменений адаптационных возможностей организма» [2].

Поэтому для реализации цели исследования были поставлены следующие задачи:

— сравнить БВ больных ЯБ с медиастральной и пилородуоденальной локализацией язвенных дефектов и разным течением заболевания и сопоставимых по КВ групп практически здоровых людей;

— сравнить изменение БВ за три года у названных групп обследованных;

— сравнить изменение БВ за три года у больных ЯБ на фоне различных вариантов терапии.

ЯБ является удачной моделью для изучения взаимосвязи хронических заболеваний внутренних органов и темпов старения, так как:

1) у большинства наблюдавшихся в процессе исследования пациентов заболевание имеет многолетнее течение;

2) рецидивирующее язвообразование в гастродуоденальной зоне (ГДЗ) часто встречается во всех возрастных группах;

3) ЯБ непосредственно не влияет на физиологические показатели, оцениваемые при наиболее распространенных методиках определения БВ человека.

## Материал и методы

В настоящем исследовании обобщены данные обследования и последующего трехлетнего динамического наблюдения 406 больных ЯБ в возрасте 40—59 лет. Исследование проведено в г. Кемерово в 1995—2000 гг. Наблюдение начато в стадии ремиссии ЯБ. Диагноз во всех случаях установлен на основании общепринятых критериев [10, 16, 17]. Продолжительность заболевания в начале исследования составила от 1 до 14 лет, в среднем  $(7,98 \pm 0,12)$  года. Сравнивались сопоставимые по полу и КВ группы больных, выделенные с учетом локализации язвенных де-

фектов, особенностей течения и лечения заболевания (табл. 1).

В группу больных неблагоприятно текущей ЯБ (табл. 1) с пилорoduоденальной локализацией язвенных дефектов были включены пациенты, у которых имело место значительное ухудшение самочувствия из-за выраженных болевого абдоминального и диспепсического синдромов, вследствие чего обычные производственные и бытовые нагрузки оказывались для них непосильными. У всех пациентов с неблагоприятным течением пилорoduоденальных язв имело место стационарное лечение (от одной до трех госпитализаций). Благоприятным считали течение ЯБ с пилорoduоденальной локализацией язвенных дефектов у больных, общее самочувствие которых и резистентность к обычным для них бытовым и производственным нагрузкам при рецидивах заболевания практически не страдали, госпитализаций за время наблюдения не было, осложнений заболевания не диагностировалось.

Клиническое обследование больных проводилось в начале исследования и затем через каждые 6 мес. Фиброгастрoduоденоскопия (ФГДС) с биопсией слизистой оболочки (СО) всех отделов желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК) и зондовое исследование желудочной секреции функциональным методом с максимальной стимуляцией пентагастрином, определение БВ проводилось при первом исследовании и повторно через 3 года. Контаминацию СО ГДЗ *Helicobacter pylori* (*Hp*) определяли в полученных биоптатах уреазным экспресс-методом и морфологически при окраске по Гимзе. Состояние СО ГДЗ изучалось при окраске биоптатов гематоксилином и эозином. БВ определялся по методике Института геронтологии АМН СССР (Киевская методика, 1984), согласно которой БВ, выраженный в условных годах, рассчитывается по формулам

Таблица 1

Сравниваемые группы больных

Локализация язвенных дефектов, особенности течения	Характер лечения, пол и возраст обследованных больных								
	Адекватная терапия			Методически правильное лечение не проводилось			Всего		
	Мужчины	Женщины	Всего	Мужчины	Женщины	Всего	Мужчины	Женщины	Общее количество больных
Медиагастральная локализация	34	32	66	35	34	69	69	66	135
Пилорoduоденальная локализация:	35	33	68	34	32	66	69	65	134
	неблагоприятное течение	34	32	66	37	34	71	71	137
благоприятное течение									
Общее количество больных	103	97	200	106	100	206	209	197	406

для мужчин:

$$БВ = 58,873 + 0,180 АДс - 0,073 АДд - 0,141 АДп -$$

$$- 0,262 СПВэ + 0,646 СПВм - 0,01 ЖЕЛ +$$

$$+ 0,005 ЗД - 1,881 А + 0,189 СП - 0,026 СБ -$$

$$- 0,107 МТ + 0,039 СОЗ - 0,152 ТВ;$$

для женщин:

$$БВ = 16,271 + 0,280 АДс - 0,193 АДд -$$

$$- 0,105 АДп + 0,125 СПВэ + 1,202 СПВм -$$

$$- 0,003 ЖЕЛ - 0,065 ЗД - 0,621 А + 0,277 СП -$$

$$- 0,070 СБ + 0,207 МТ + 0,039 СОЗ - 0,152 ТВ,$$

где АДс, АДд, АДп — артериальное давление систолическое, диастолическое, пульсовое соответственно, мм рт. ст.; СПВэ — скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа на участке «сонная артерия — бедренная артерия», м/с; СПВм — скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа на участке «сонная артерия — лучевая артерия», м/с; ЖЕЛ — жизненная емкость легких, мл; ЗД — время задержки дыхания

на вдохе, с; А — аккомодация хрусталика по расстоянию ближней точки зрения, диоптрии; СП — слуховой порог по 4000 Гц, дБ; СБ — время статической балансировки на левой ноге без обуви, с; МТ — масса тела, кг; СОЗ — самооценка здоровья — количество благоприятных ответов на 29 вопросов стандартной анкеты; ТВ — символично-цифровой тест Векслера, число правильно заполненных ячеек за 90 с [5, 10].

При рецидиве клинических симптомов обострения заболевания проводилась ФГДС, при выявлении язвенного дефекта — биопсия СО ГДЗ и повторная диагностика *Нр*. Учитывались только эндоскопически подтвержденные рецидивы заболевания. Пациенты, которым при развитии клинических симптомов рецидивов ЯБ ФГДС не проводилась, из исследования были исключены. При положительных результатах одного из тестов на *Нр*-инфекцию рекомендовался семидневный курс эрадикационной терапии (ЭТ): омепразол — 20 мг 2 раза в день, кларитромицин — 500 мг 2 раза в день, амоксициллин — 1000 мг 2 раза в день. Для лечения рецидивов заболевания при диагностике *Нр*-инфекции назначалась описанная выше ЭТ, затем до развития эндоскопической ремиссии пациенты продолжали лечение омепразолом по 20 мг 1 раз в день в 14.00—16.00. Для лечения *Нр*-негативных обострений заболевания назначался омепразол по 20 мг 1 раз в день в 14.00—15.00 до развития эндоскопической ремиссии и венгер по 1,0 г на ночь в течение 4 нед, затем по 0,5 г с такой же кратностью еще 1 мес. Адекватность терапии оценивалась по данным трехлетнего наблюдения исходя из требований действующих стандартов (протоколов) диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения [8]. Пациенты, у которых методическую правильность полученного противоязвенного лечения однозначно оценить не удалось, из исследования были исключены. Адекватная терапия проводилась 200 (49,26%) наблюдавшимся больным (табл. 1). 174 (84,47%) больных из числа оставшихся пациентов эпизодически принимали антациды как средство симптоматической терапии, 14 (6,8%) человек нерегулярно в течение 1—2 нед на фоне симптомов обострения ЯБ принимали препараты фамотидина и (или) ранитидина, 8 (3,88%) боль-

ных лечения не проводили, 5 больных (2,43%) принимали омепразол «по требованию» при рецидивах абдоминального болевого синдрома или диспепсических жалоб, 3 человека (1,46%) соблюдали диету и режим питания, но не проводили фармакотерапию, 2 пациента (0,97%) эпизодически принимали спазган и спазмалгин или препараты метаклопрамида.

Данные исследования представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее значение,  $m$  — стандартная ошибка среднего. Для оценки статистической значимости различий использовали  $t$ -критерий Стьюдента (двухсторонний вариант) и критерий  $\chi^2$ , учитывались существующие для использования названных критериев ограничения [7, 15], а также поправки Бонферони и Йетса [7, 15]. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (95%).

Работа выполнена в соответствии с Хельсинской декларацией.

## Результаты

На основании сравнения среднего биологического возраста (СБВ) больных ЯБ и сопоставимых по КВ групп практически здоровых людей того же пола и последующей динамики этого показателя наблюдавшиеся больные были разделены на три группы, существенно различающиеся клинической картиной заболевания, эндоскопическими симптомами рецидивов заболевания и состоянием СО ГДЗ.

### **1 группа. Больные язвенной болезнью с медиагастральной локализацией язвенных дефектов**

При первом обследовании и при повторном определении через 3 года пациентов с названной локализацией язвенных дефектов СБВ больше, чем у сопоставимых групп практически здоровых людей, различия статистически значимы (табл. 2). За 3 года СБВ больных описываемой группы увеличился, у сопоставимых групп практически здоровых людей не изменился (табл. 2). При первичном обследовании и осмотре через 3 года больные ЯБ с медиагастральной локализацией язвенных дефектов в стадии ремиссии заболевания жалоб не предъявляли. У 67 (49,63%)

больных при обследовании в начале наблюдения отмечалась обложенность языка светло-серым налетом. Через 3 года после начала наблюдения названный симптом был выявлен у 10 (15,15%) пациентов, которым проводилась адекватная терапия, и у 27 (39,13%) больных, не получавших за время наблюдения методически правильного лечения ( $p < 0,05$ ). Различия частоты обложенности языка светло-серым налетом при первом обследовании и через 3 года у больных, получавших адекватную терапию, статистически значимы ( $p < 0,001$ ). Других патологических изменений при объективном обследовании больных рецидивирующими медиастральными язвами во время ремиссии заболевания отмечено не было. Состояние слизистой гастродуоденальной зоны

у больных медиастральными язвами описана в табл. 3. Его изменение за время наблюдения зависело от проводимого лечения: на фоне адекватной терапии увеличился процент больных, у которых выявлена гистологическая картина нормальной СО ДПК, уменьшилась частота хронического дуоденита без атрофических изменений СО ДПК, у больных, не получавших методически правильного лечения, увеличилась частота атрофических изменений СО ГДЗ (при сравнении показателей, характеризующих распространенность перечисленных вариантов состояния СО ГДЗ при первом исследовании, и результатов биопсий, выполненных через 3 года различия статистически значимы ( $p < 0,05-0,005$ ). Данные биопсий СО ГДЗ, выполненных через 3 года после начала наблюдения, у больных, получавших адекватную терапию, и у пациентов, которым методически правильного лечения не проводилось, существенно различаются (табл. 3).

За время наблюдения у больных ЯБ с медиастральной локализацией язвенных дефектов, получавших адекватную терапию, было отмечено от одного до трех обострений заболевания, а у пациентов, методически правильного лечения которым не проводилось, от одного до четырех рецидивов медиастральных язв, причем у 17 (25,75%) больных, получавших адекватную терапию, и у 7 (10,14%) пациентов при отсутствии последней ( $p < 0,05$ ) за время наблюдения было отмечено только одно обострение ЯБ.

Таблица 2

Динамика БВ у больных ЯБ с медиастральной локализацией язвенных дефектов

Сравниваемые группы	Проводимое лечение					
	Адекватная терапия			Методически правильное лечение не проводилось		
	В начале наблюдения	Через 3 года	Статистическая значимость различий $p$	В начале наблюдения	Через 3 года	Статистическая значимость различий $p$
Мужчины, больные ЯБ, СБВ, усл. лет	53,34 ± 0,78	$n = 34$ 59,79 ± 0,94	< 0,001	52,47 ± 0,75	$n = 35$ 59,75 ± 0,87	< 0,001
Сопоставимая группа практически здоровых, СБВ, усл. лет	45,27 ± 0,87	$n = 31$ 46,14 ± 0,91	> 0,5	44,35 ± 0,85	$n = 31$ 45,29 ± 0,91	> 0,5
Статистическая значимость различий $p$	< 0,001	< 0,001	—	< 0,001	< 0,001	—
Женщины, больные ЯБ, СБВ,		$n = 32$			$n = 34$	

усл. лет	49,87 ± 0,84	57,94 ± 0,95	< 0,001	49,85 ± 0,87	57,25 ± 0,92	< 0,001
Сопоставимая группа практически здоровых, СБВ, усл. лет	43,15 ± 0,83	<i>n</i> = 32 45,14 ± 0,84	> 0,5	42,91 ± 0,89	<i>n</i> = 32 43,14 ± 0,94	> 0,5
Статистическая значимость различий <i>p</i>	< 0,001	< 0,001	—	< 0,001	< 0,001	—

Примечание. *n* — количество больных.

Таблица 3

## Состояние СО ГДЗ у больных ЯБ с медиагастральной локализацией язвенных дефектов

Изменения СО ГДЗ	Порядок исследования, лечение					
	В начале наблюдения			Через 3 года		
	Адекватная терапия, % больных ( <i>n</i> = 66)	Методически правильного лечения не проводилось, % больных ( <i>n</i> = 69)	Статистическая значимость различий <i>p</i>	Адекватная терапия, % больных ( <i>n</i> = 66)	Методически правильного лечения не проводилось, % больных ( <i>n</i> = 69)	Статистическая значимость различий <i>p</i>
Нормальная СОЖ	21,21	24,64	>0,5	18,19	20,29	>0,5
Хронический гастрит без признаков атрофии СОЖ	51,52	53,62	>0,5	53,03	40,58	>0,1
Атрофические изменения СОЖ	27,27	21,74	>0,5	28,79	39,13	<0,05
Кишечная метаплазия СОЖ	16,67	17,39	>0,5	18,18	20,29	>0,5
Нормальная СО ДПК	48,48	49,28	>0,5	74,24	42,03	<0,001
Хронический дуоденит без атрофических изменений СО ДПК	36,36	39,13	>0,5	9,09	30,43	<0,005
Атрофические изменения СО ДПК	15,15	11,59	>0,5	16,67	27,54	>0,1
Контаминация СОЖ <i>Нр</i>	77,27	78,26	0,5-	12,12	40,54	<0,001

Примечание. *n* — количество больных.

Средняя продолжительность эндоскопической ремиссии пептических медиагастральных язв при проведении адекватной терапии составила ( $15,35 \pm 0,54$ ) мес, при ее отсутствии — ( $10,47 \pm 0,47$ ) мес ( $p < 0,001$ ). При обострениях заболевания у всех больных с названной локализацией язвенных дефектов были отмечены абдоминальный болевой и диспепсический синдромы, у 17 (26,92%) пациентов, получавших адекватную терапию, и у 18 (26,09%) больных, которым не проводилось методически правильного лечения ( $p > 0,5$ ), имелся астеновегетативный синдром.

Характер абдоминального болевого синдрома у пациентов с медиагастральной локализацией язвенных дефектов не зависел от проводимой терапии: у всех пациентов боль рецидивировала через 20—45 мин после еды и стихала после приема антацидов или самопроизвольно в течение 1,5—2 ч. Диспепсические жалобы при рецидивах медиагастральных язв зависели от характера лечения: чувство тяжести в эпигастральной области отмечалось у 37 (53,85%) больных на фоне адекватной терапии и у 13 (18,36%) пациентов, не получавших последнего ( $p < 0,001$ ), тошнота отмечалась соответственно у 30 (45,15%) и 52 (75,51%) пациентов ( $p < 0,005$ ),

рвота — у 18 (27,27%) и у 34 (49,28%) больных ( $p < 0,05$ ). У всех больных во время обострения ЯБ с медиагастральной локализацией язвенных дефектов наблюдалась обложенность языка светло-серым налетом, болезненность при поверхностной пальпации в эпигастральной области. Защитное напряжение мышц передней стенки брюшной полости при поверхностной пальпации в эпигастрии выявлялось на фоне адекватной терапии у 43 (38,46%) больных и у 44 (63,77%) пациентов, которым не проводилось методически правильного лечения ( $p < 0,025$ ). Клинические симптомы рецидивов медиагастральных язв купировались при проведении адекватной терапии в течение  $(8,75 \pm 0,25)$  дня, при отсутствии последней через  $(12,23 \pm 0,47)$  дня ( $p < 0,001$ ). Средние размеры язвенных дефектов медиагастральной локализации у больных, которым проводилось методически правильное лечение, составили  $(1,29 \pm 0,02)$  см, у пациентов, не получавших адекватной терапии, —  $(1,32 \pm 0,03)$  см ( $p > 0,5$ ). В течение 4 нед эндоскопическая ремиссия развивалась у 57 (86,54%) больных ЯБ с медиагастральной локализацией язвенных дефектов, получавших методически правильное лечение, и у 58 (84,6%) больных, которым адекватная терапия не проводилась ( $p > 0,5$ ). Осложнения рецидивирующих медиагастральных язв отмечались на фоне адекватной терапии у 7 (10,61%) больных (у 3 пациентов — перфорации язв, у 4 — желудочные кровотечения) и у 19 (27,54%) пациентов (у 8 больных — перфорации язв, у 11 — желудочные кровотечения), не получавших методически правильного лечения ( $P < 0,025$ ).

**II группа. Больные неблагоприятно текущей ЯБ с пилорoduоденальной локализацией язвенных дефектов**

СБВ больных при первом обследовании не отличался от СБВ сопоставимых по КВ групп практически здоровых людей (табл. 4). Динамика названного показателя зависела от проводимой терапии: на фоне адекватного лечения измене-

ние СБВ больных неблагоприятно текущей ЯБ с пилорoduоденальной локализацией язвенных дефектов за время наблюдения статистически не значимо, у пациентов, не получавших методически правильного лечения, величина названного показателя за 3 года увеличилась ( $p < 0,001$ ). Через 3 года после начала наблюдения СБВ больных неблагоприятно текущей ЯБ с пилорoduоденальной локализацией язвенных дефектов, получавших адекватную терапию, был меньше аналогичного показателя, установленного для сопоставимых групп практически здоровых людей ( $p < 0,001$ ). Различия СБВ у больных неблагоприятно текущими пилорoduоденальными язвами, не получавших методически правильного лечения, и сопоставимых по КВ групп практически здоровых людей статистически не значимы ( $p > 0,5$ ) (табл. 4). При первом осмотре 47 (35,29%) пациентов названной группы предъявляли жалобы, характерные для астеновегетативного синдрома (общая слабость, головокружение, нарушение ночного сна), у всех больных отмечалась обложенность языка светло-серым налетом, у 57 (42,54%) — болезненность при глубокой пальпации в пилорoduоденальной зоне.

Данные биопсии слизистой гастрoduоденальной зоны представлены в табл. 5. При сравнении с результатами обследования больных с медиагастральной локализацией язвенных дефектов отмечались статистически значимые различия частоты хронического дуоденита без атрофических изменений и гистологическая картина СО ГДЗ ( $p < 0,001$ ), а также процента больных, у которых при первом обследовании наблюдалась контаминация *Нр* с СО ГДЗ ( $p < 0,025$ ). Через 3 года после начала наблюдения у 7 (10,29%) пациентов, получавших адекватную терапию, и у 21 больного (31,82%) при ее отсутствии сохранялись жалобы на общую слабость, периодическое головокружение, частую головную боль по типу гемикрании ( $p < 0,001$ ).

Таблица 4  
Динамика БВ у больных неблагоприятно текущей ЯБ с пилорoduоденальной локализацией язвенных дефектов

Сравниваемые группы	Проводимое лечение					
	Адекватная терапия			Методически правильное лечение не проводилось		
	В начале наблюдения	Через 3 года	Статистическая значимость различий $p$	В начале наблюдения	Через 3 года	Статистическая значимость различий $p$
Мужчины, больные ЯБ, СБВ, усл. л.	45,84 ± 0,87	$n = 35$ 45,73 ± 0,95	> 0,5	47,83 ± 0,87	$n = 34$ 55,24 ± 0,95	< 0,001
Сопоставимая группа практически здоровых, СБВ, усл. л.	46,75 ± 0,85	$n = 32$ 48,97 ± 0,94	> 0,2	46,71 ± 0,85	$n = 31$ 47,34 ± 0,84	> 0,5
Статистическая значимость различий $p$	> 0,5	< 0,04	—	> 0,5	< 0,001	—
Женщины, больные ЯБ, СБВ, усл. л.	42,79 ± 0,84	$n = 33$ 42,24 ± 0,92	> 0,5	44,54 ± 0,84	$n = 32$ 53,31 ± 0,95	< 0,001
Сопоставимая группа практически здоровых, СБВ, усл. л.	43,54 ± 0,87	$n = 31$ 45,57 ± 0,91	> 0,4	43,74 ± 0,85	$n = 32$ 44,27 ± 0,87	> 0,5
Статистическая значимость различий $p$	> 0,5	< 0,04	—	> 0,5	< 0,001	—

Примечание.  $n$  — количество больных.

Таблица 5

## Состояние СО ГДЗ у больных неблагоприятно текущей ЯБ с пилородуоденальной локализацией язвенных дефектов

Изменения СО ГДЗ, % больных	Порядок исследования, лечение					
	В начале наблюдения			Через 3 года		
	Адекватная терапия, % ( $n = 68$ )	Методически правильного лечения не проводилось, % ( $n = 66$ )	Статистическая значимость различий $p$	Адекватная терапия, % ( $n = 68$ )	Методически правильного лечения не проводилось, % ( $n = 66$ )	Статистическая значимость различий $p$
Нормальная СОЖ	30,88	28,79	> 0,5	60,29	27,27	< 0,001
Хронический гастрит без признаков атрофии СОЖ	54,41	57,58	> 0,5	38,88	51,52	< 0,025
Атрофические изменения СОЖ	14,71	10,61	> 0,5	8,82	25,76	< 0,025
Кишечная метаплазия СОЖ	11,76	10,61	> 0,5	13,23	12,12	> 0,5
Нормальная СО ДПК	11,76	10,61	> 0,5	35,29	12,12	< 0,005
Хронический дуоденит без атрофических изменений СО ДПК	75,0	74,24	> 0,5	45,59	46,97	> 0,5
Атрофические изменения СО ДПК	13,24	15,15	> 0,5	10,29	25,76	< 0,05
Контаминация СОЖ $H_p$	89,71	89,39	> 0,5	10,29	53,03	< 0,001

Примечание.  $n$  — количество больных.

Частота жалоб, характерных для астеновегетативного синдрома, у больных, получавших адекватную терапию, через 3 года после первого об-

следования уменьшилась ( $p < 0,001$ ), у пациентов, которым методически правильного лечения не проводилось, величина названного показателя

не изменилась ( $p > 0,5$ ). Обложенность языка светло-серым налетом была отмечена у 21 (30,88%) больного после проведения адекватной терапии и у 49 пациентов (74,24%), не получавших методически правильного лечения ( $p < 0,001$ ). За 3 года у больных неблагоприятно текущей ЯБ с пилородуоденальной локализацией язвенных дефектов существенно изменилось состояние СО ГДЗ: в два раза чаще, чем в начале исследования, выявлялась гистологическая картина нормальной СО ГДЗ, уменьшилась частота хронического гастрита и хронического дуоденита без признаков атрофии СО (табл. 5). Различия частоты названных результатов гистологического исследования СО ГДЗ при первом обследовании и через 3 года статистически значимы ( $p < 0,01-0,001$ ). У пациентов, не получавших методически правильного лечения, через 3 года после начала наблюдения реже, чем при первом обследовании, выявлялась гистологическая картина хронического дуоденита без признаков атрофии ( $p < 0,05$ ). При сравнении показателей, характеризующих состояние СО ГДЗ через 3 года после начала наблюдения у больных, которым проводилась адекватная терапия, и у пациентов, не получавших методически правильного лечения, отмечались статистически значимые различия (табл. 5): после адекватной терапии чаще, чем у пациентов, не получавших последней, отмечена гистологическая картина нормальной СО ГДЗ, но реже изменения, характерные для хронического гастрита и дуоденита без атрофии слизистой, и атрофические изменения СО ГДЗ (табл. 5). Частота инфицирования *Hp* СО ГДЗ через 3 года после начала наблюдения составила у пациентов, получавших адекватную терапию, 20,29%, у больных, которым методически правильного лечения не проводилось — 53,03% (табл. 5). При сравнении с величиной названного показателя, определенной при первом обследовании, различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ). Таким образом, за все время наблюдения у больных неблагоприятно текущей ЯБ с пилородуоденальной локализацией язвенных дефектов снижение распространенности хеликобактериоза гастродуоденальной зоны более выражено на фоне адекват-

ной терапии, чем у пациентов, не получавших методически правильного лечения.

За время наблюдения у больных неблагоприятно текущей ЯБ с пилородуоденальной локализацией язвенных дефектов при проведении адекватной терапии произошло от одного до трех обострений, при ее отсутствии — от одного до четырех. Причем у 14 (20,59%) больных, получавших методически правильную терапию, и у 8 (12,12%) пациентов, лечение которых было неадекватным ( $p > 0,25$ ), за время наблюдения был отмечен всего один рецидив. При сравнении с данными, полученными при наблюдении больных медиастральной локализацией язвенных дефектов, различия статистически не значимы ( $p > 0,5$ ). Средняя продолжительность эндоскопической ремиссии неблагоприятно текущих пилородуоденальных язв на фоне адекватной терапии составила ( $14,76 \pm 0,98$ ) мес, при его отсутствии — ( $12,98 \pm 0,97$ ) мес ( $p > 0,2$ ). При сравнении с величинами аналогичных показателей, установленных для больных с медиастральной локализацией язвенных дефектов, различия статистически не значимы ( $p > 0,5; 0,05$ ).

Клиническая картина рецидивов заболевания у описываемой группы пациентов складывалась из абдоминального болевого и диспепсического синдромов, отмеченных у всех пациентов. Астеновегетативный синдром имел место у 14 (20,59%) больных, получавших адекватную терапию, и у 27 (40,91%) пациентов, не получавших методически правильного лечения ( $p < 0,025$ ). Характер абдоминального болевого синдрома не зависел от проводимого лечения: все больные отмечали интенсивную периодическую боль в эпигастральной области, развивающуюся через 2,5—3 ч после еды и купирующуюся приемом антацидов или прекращающуюся после рвоты кислой прозрачной жидкостью. Чувство тяжести в эпигастральной области отмечалось у 32 (47,06%) больных на фоне адекватной терапии и 17 (25,76%) пациентов, не получавших методически правильного лечения ( $p < 0,025$ ), тошнота — у 7 (10,29%) и 17 (25,76%) пациентов ( $p < 0,025$ ) соответственно, рвота имела место у 6 (8,82%) и 14 (20,59%) пациентов ( $p < 0,05$ ) соответственно. Зависимости клинической картины астеновегетативного синдрома и характера проводимой терапии у боль-

ных неблагоприятно текущей ЯБ с пилородуоденальной локализацией язвенных дефектов не выявлено. У всех пациентов во время рецидива неблагоприятно текущих пилородуоденальных язв отмечались обложенность языка светло-серым налетом и болезненность при поверхностной пальпации в эпигастральной области. Защитное напряжение мышц передней стенки брюшной полости при пальпации в названной области отмечалось у 12 (17,65%) больных на фоне адекватной терапии и у 27 (40,91%) больных, не получавших методически правильного лечения ( $p < 0,01$ ). Болевой абдоминальный синдром был купирован на фоне адекватной терапии в среднем через  $(5,67 \pm 0,14)$  дня, а при ее отсутствии — через  $(7,49 \pm 0,17)$  дня ( $p < 0,001$ ), диспепсический синдром — через  $(4,76 \pm 0,12)$  дня и  $(7,34 \pm 0,17)$  дня ( $p < 0,001$ ) соответственно. При сравнении с данными обследования больных ЯБ с медиагастральной локализацией язвенных дефектов, не получавших методически правильного лечения, различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ). Астеновегетативный синдром к моменту развития эндоскопической ремиссии сохранялся у 10 (14,71%) больных, получавших адекватную терапию, и у 19 (28,79%) пациентов, которым методически правильного лечения не проводилось ( $p < 0,005$ ).

Средние размеры язвенных дефектов составили у больных, получавших адекватную терапию,  $(0,71 \pm 0,01)$  см, у пациентов, которым методически правильного лечения не проводилось, —  $(1,25 \pm 0,02)$  см ( $p < 0,001$ ). При сравнении с величиной медиагастральных язв различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ). В течение 3 нед эндоскопическая ремиссия разви-

валась у 61 (89,71%) больного неблагоприятно протекающей ЯБ с пилородуоденальной локализацией язвенных дефектов на фоне адекватной терапии и у 44 (64,71%) пациентов, не получавших методически правильного лечения ( $p < 0,005$ ). Осложнения неблагоприятно текущих рецидивирующих пилородуоденальных язв на фоне адекватной терапии отмечались у 7 (10,29%) пациентов (гастродуоденальные кровотечения — у 4 больных, перфорации язв — у 3, декомпенсированный стеноз привратника — у 3 пациентов), а при ее отсутствии у 17 (25,72%) больных (гастродуоденальные кровотечения — у 8 пациентов, перфорации язв — у 5, декомпенсированный стеноз привратника — у 4) ( $p < 0,05$ ).

### III группа. Больные благоприятно текущей ЯБ с пилородуоденальной локализацией язвенных дефектов

СБВ этой группы больных на фоне адекватной терапии и при ее отсутствии за время наблюдения не изменялся и был меньше, чем у сопоставимых по КВ групп практически здоровых людей при первом обследовании и через 3 года после него (табл. 6).

При обследовании в стадии ремиссии ЯБ больные жалоб не предъявляли, при объективном исследовании патологических изменений не выявлено. У большинства пациентов данной группы наблюдалась гистологическая картина нормальной СОЖ и хронический дуоденит без атрофических изменений СО. Атрофические изменения слизистой ГДЗ и кишечная метаплазия у больных названной группы не выявлены (табл. 7).

Таблица 6

#### Динамика БВ у больных благоприятно текущей ЯБ с пилородуоденальной локализацией язвенных дефектов

Сравниваемые группы	Проводимое лечение					
	Адекватная терапия			Методически правильное лечение не проводилось		
	В начале наблюдения	Через 3 года	Статистическая значимость различий $p$	В начале наблюдения	Через 3 года	Статистическая значимость различий $p$
Мужчины, больные ЯБ, СБВ, усл. л.	$38,14 \pm 0,87$	$39,27 \pm 0,91$	$n = 34$ > 0,5	$38,43 \pm 0,95$	$38,94 \pm 0,97$	$n = 37$ > 0,5
Сопоставимая группа						

практически здоровых, СБВ, усл. л.	46,17 ± 0,91	<i>n</i> = 31 47,51 ± 0,95	> 0,5	45,67 ± 0,94	<i>n</i> = 31 46,24 ± 0,98	> 0,5
Статистическая значимость различий <i>p</i>	< 0,001	< 0,001	—	< 0,001	< 0,001	—
Женщины, больные ЯБ, СБВ, усл. л.	35,34 ± 0,97	<i>n</i> = 32 36,17 ± 0,91	< 0,001	35,57 ± 0,91	<i>n</i> = 34 36,21 ± 0,94	> 0,5
Сопоставимая группа практически здоровых, СБВ, усл. л.	42,57 ± 0,98	<i>n</i> = 31 45,21 ± 0,95	> 0,4	42,74 ± 0,98	<i>n</i> = 31 41,58 ± 0,97	> 0,5
Статистическая значимость различий <i>p</i>	< 0,001	< 0,001	—	< 0,001	< 0,001	—

Примечание. *n* — количество больных.

Таблица 7

## Состояние СО ГДЗ у больных благоприятно текущей ЯБ с пилородуоденальной локализацией язвенных дефектов

Изменения СО ГДЗ, %	Порядок исследования, лечение					
	В начале наблюдения			Через 3 года		
	Адекватная терапия, % больных ( <i>n</i> = 66)	Методически правильного лечения не проводилось, % больных ( <i>n</i> = 71)	Статистическая значимость различий <i>p</i>	Адекватная терапия, % больных ( <i>n</i> = 66)	Методически правильного лечения не проводилось, % больных ( <i>n</i> = 71)	Статистическая значимость различий <i>p</i>
Нормальная СОЖ	81,82	80,28	> 0,5	83,33	78,87	> 0,5
Хронический гастрит без признаков атрофии СОЖ	18,18	19,72	> 0,5	16,67	21,13	> 0,5
Атрофические изменения СОЖ	—	—	—	—	—	—
Кишечная метаплазия СОЖ	—	—	—	—	—	—
Нормальная СО ДПК	21,21	23,97	> 0,5	87,88	33,80	< 0,001
Хронический дуоденит без атрофических изменений СО ДПК	78,79	76,06	> 0,5	12,12	66,20	< 0,001
Атрофические изменения СО ДПК	—	—	—	—	—	—
Контаминация СОЖ <i>Нр</i>	74,24	71,83	> 0,5	10,61	47,88	< 0,001

Примечание. *n* — количество больных.

При сравнении частоты нормальной СО желудка, нормальной СО ДПК хронического гастрита и хронического дуоденита у больных с благоприятно текущей ЯБ с пилородуоденальной локализацией язвенных дефектов и у пациентов описанных выше групп различия статистически значимы ( $p < 0,025$ ; 0,001). Контаминация СО ГДЗ *Нр* у пациентов, объединенных в описываемую группу, отмечалась реже, чем у больных неблагоприятно текущей ЯБ с пилородуоденальной локализацией язвенных дефектов ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 5, 7). Состояние СОЖ у описываемой группы больных за время наблюдения не изменилось

(табл. 7). На фоне адекватной терапии увеличился процент больных, у которых отмечалась гистологическая картина нормальной СО ДПК (табл. 7).

За время наблюдения у больных благоприятно текущей ЯБ с пилородуоденальной локализацией язвенных дефектов отмечено от одного до трех рецидивов заболевания. У 34 (51,52%) пациентов, получавших адекватную терапию, и у 35 (49,3%) больных, которым методически правильное лечение не проводилось ( $p > 0,5$ ), за время наблюдения отмечен один рецидив заболевания. При сравнении с результатами обследования

больных ЯБ с медиагастральной локализацией язвенных дефектов и пациентов, страдающих пилородуоденальными язвами, различия статистически значимы ( $p < 0,005$ ;  $0,001$ ). Средняя продолжительность эндоскопической ремиссии составила у больных благоприятно текущей ЯБ с пилородуоденальной локализацией язвенных дефектов на фоне адекватной терапии ( $19,87 \pm 0,28$ ) мес, при отсутствии последней — ( $19,24 \pm 0,29$ ) мес ( $p > 0,05$ ). При сравнении с данными, полученными при наблюдении описываемых выше групп пациентов, страдающих пептическими язвами гастродуоденальной зоны, различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Клиническая картина рецидивов заболевания складывалась из абдоминального болевого и диспепсического синдромов. Всех больных беспокоили периодическая неинтенсивная боль в эпигастральной области спастического характера, развивающаяся через 2,5—3 ч после приема пищи, стихающая самопроизвольно в течение часа, тошнота и изжога по утрам. При объективном обследовании у всех пациентов отмечалась обложенность языка светло-серым налетом, болезненность в эпигастральной области при поверхностной пальпации. Клинические симптомы рецидивов заболевания стихали на фоне адекватной терапии в течение ( $6,17 \pm 0,12$ ) дня, при ее отсутствии — ( $6,21 \pm 0,14$ ) дня ( $p > 0,5$ ). При сравнении со средними сроками купирования клинических симптомов рецидива заболевания у больных, страдающих пептическими медиагастральными и неблагоприятно текущими пилородуоденальными язвами, различия статистически значимы ( $p < 0,05$ – $0,001$ ). Средний диаметр пилородуоденальных язв у больных благоприятно текущей ЯБ составил на фоне адекватной терапии ( $0,72 \pm 0,01$ ) см, при ее отсутствии ( $0,71 \pm 0,01$ ) см ( $p > 0,02$ ). При сравнении с данными обследования описанных выше групп пациентов различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ). В течение 3 нед эндоскопическая ремиссия наступила у 60 (90,91%) больных благоприятно текущей ЯБ с пилородуоденальной локализацией язвенных дефектов на фоне адекватной терапии и у 64 (90,14%) пациентов при отсутствии последней ( $p > 0,5$ ).

Показатели кислото- и пепсинообразующей функции желудка у всех обследованных больных в пределах описанных в настоящее время [8, 16, 17] нормальных значений, статистически значимых различий их средних значений при сравнении названных выше групп больных ЯБ не отмечено. Не выявлено также статистически значимых показателей кислото- и пепсинообразующей функции желудка за время наблюдения. Не отмечено статистически значимых различий показателей, характеризующих течение *Hp*-ассоциированных и *Hp*-неассоциированных рецидивов язвообразования.

## Обсуждение

Результаты настоящего исследования подтверждают опубликованные нами ранее данные [2, 4] о том, что старение больных ЯБ отличается от старения практически здоровых людей. Полученные данные о СБВ пациентов, страдающих рецидивирующим язвообразованием ГДЗ, позволяют говорить о нескольких вариантах старения у больных ЯБ: у пациентов, страдающих пептическими медиагастральными язвами, и части больных ЯБ с пилородуоденальной локализацией язвенных дефектов отмечен более быстрый темп старения, чем у практически здоровых того же КВ, у части больных, страдающих пептическими пилородуоденальными язвами, старение развивается медленнее по сравнению с практически здоровыми того же КВ. Данные, полученные при сравнении БВ больных ЯБ разной локализации, позволяют утверждать, что темп старения больных пептическими медиагастральными язвами более быстрый, чем у пациентов, страдающих пилородуоденальными язвами.

Различия рецидивирующего язвообразования в ГДЗ у пациентов с разными темпами старения не ограничиваются локализацией язвенных дефектов: у пациентов, страдающих пептическими пилородуоденальными язвами, старение которых развивается медленнее, чем у практически здоровых людей, рецидивы заболевания не ведут к значительным изменениям самочувствия больных, язвенные дефекты имеют небольшой диаметр, проводимое лечение не влияет на выраженность клинической картины обострений забо-

левания, сроки развития эндоскопической ремиссии и ее продолжительность; изменения СО ГДЗ носят обратимый характер, осложнений ЯБ не отмечено.

При обострениях ЯБ у больных, старение которых развивается быстрее, чем у практически здоровых людей, имеет место выраженный абдоминальный болевой и диспепсический синдромы, у значительной части больных — астеновегетативный синдром, который может длительно сохраняться после развития эндоскопической ремиссии. Средние размеры язвенных дефектов и продолжительность рецидивов язвообразования в ГДЗ у больных ЯБ, старение которых развивается быстрее, чем у практически здоровых людей, превышают аналогичные показатели, ус-

та-

новленные при обследовании больных пептическими язвами, темп старения которых медленнее, чем у практически здоровых людей. У части больных пептическими язвами, темпы старения которых неблагоприятно отличаются от темпов практически здоровых людей, имеют место атрофические изменения СО ГДЗ, частота которых за 3 года увеличилась. У названной группы больных отмечены осложнения заболевания. Течение рецидивирующего язвообразования в ГДЗ у больных, темп возрастной инволюции которых больше по сравнению с практически здоровыми людьми, зависит от проводимой терапии: на фоне методически правильно проводимой эрадикационной терапии у больных *Нр*-ассоциированной ЯБ и лечения омепразолом и венгером у пациентов, страдающих не зависящими от хеликобактерной инфекции пептическими гастродуоденальными язвами, отмечена меньшая продолжительность клинических симптомов рецидива заболевания, более длительные эндоскопические ремиссии, чем у больных, не получавших названной терапии. У больных ЯБ с более быстрым по сравнению с практически здоровыми людьми того же КВ темпами старения на фоне адекватной терапии частота атрофических изменений СО ГДЗ не меняется, при отсутствии методически правильного лечения за 3 года увеличился процент больных с атрофией СО желудка и ДПК.

Таким образом, рецидивирующее язвообразование в ГДЗ у больных, старение которых развивается медленнее по сравнению с практически здоровыми людьми, носит характер циклически обратимого процесса, эффективно контролируемого естественными саногенетическими механизмами, течение которого мало зависит от проводимых лечебных мероприятий.

У больных ЯБ, старение которых развивается быстрее, чем у сопоставимой группы практически здоровых людей, не все синдромы заболевания имеют периодическую динамику, на фоне рецидивов язвообразования в ГДЗ развиваются необратимые изменения органов пищеварения.

Отмеченные особенности течения ЯБ у пациентов с разными темпами старения могут быть объяснены исходя из предложенной нами ранее концепции рецидивирующего язвообразования в ГДЗ [3—5], согласно которой последнее следует рассматривать как «филогенетически сложившуюся защитно-адаптационную реакцию, ведущую к реализации сложных механизмов биоактивации, активность которых не ограничивается только гастродуоденальной областью» [3], закономерным снижением эффективности физиологических адаптационных реакций в результате естественного старения [1]. В настоящем исследовании показано снижение частоты *Нр*-инфекции на фоне рецидивов язвообразования в ГДЗ у больных, не получавших эрадикационной терапии, что подтверждает правомерность такого подхода к этиопатогенезу ЯБ.

Данные, полученные при изучении динамики БВ у больных ЯБ, позволяют говорить о влиянии рецидивирующего язвообразования в ГДЗ на темпы старения организма. Характер этого влияния зависит от продолжительности и интенсивности абдоминального болевого и диспепсического синдромов, сроков развития эндоскопической ремиссии, диаметра язвенных дефектов, т.е. от продолжительности и интенсивности воздействия на организм пациента. Рецидивы язвенных дефектов диаметром менее 0,9 см и продолжительностью около 3 нед, существенно не влияющие на самочувствие больных, замедляют скорость естественного старения. Более продолжительные обострения ЯБ, сопровож-

дающиеся выраженным абдоминальным болевым синдромом и упорными диспепсическими явлениями, величина язвенных дефектов при которых достигает или превышает 0,9 см, ускоряют развитие естественного старения. Наличие именно такой взаимосвязи рецидивирующего язвообразования в ГДЗ и естественного старения доказывают результаты сравнения приведенных выше данных наблюдения за динамикой БВ, клинических и эндоскопических симптомов рецидива заболевания у больных неблагоприятно текущей ЯБ пилорoduodenальной локализации на фоне адекватной терапии и эпизодического симптоматического лечения.

Различие клинической картины рецидивов ЯБ у больных, получавших методически правильное лечение, и у пациентов, которым проводилась лишь симптоматическая терапия, может быть объяснено различием состояния СО ГДЗ, на фоне которого развивается обострение, что обусловлено проведением эрадикационной терапии в начале наблюдения при диагностике *Нр*-инфекции.

### Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что биологический возраст больных ЯБ и темпы его изменения зависят от локализации язвенных дефектов и характера течения заболевания. БВ больных рецидивирующими медиастральными язвами превышает БВ практически здоровых людей и увеличивается более быстрыми темпами, чем у практически здоровых людей. БВ больных язвенной болезнью с пилорoduodenальной локализацией язвенных дефектов размерами более 0,9 см, при обострениях которых имеют место выраженный абдоминальный и диспепсический синдромы, увеличивается быстрее, чем у практически здоровых людей того же БВ и пола. БВ больных неосложненными пептическими гастродуоденальными язвами меньшего размера, при рецидивах которых абдоминальный болевой и диспепсический синдромы мало выражены, увеличивается медленнее, чем у практически здоровых людей.

Результаты настоящего исследования позволяют считать оправданным ограничивать лече-

ние обострений *Нр*-неассоциированной ЯБ с пилорoduodenальной локализацией язвенных дефектов размером не более 0,8 см с маловыраженным абдоминальным болевым и диспепсическим синдромами в течение 3 нед диетой и симптоматической терапией, если за это время не будет достигнута ремиссия, то необходимо лечение омепразолом и вентером. Такой подход оправдан у пациентов, отказывающихся от патогенетической терапии, или в ситуации, когда проведение последней сопряжено со значительными экономическими или организационными трудностями.

Полученные данные позволяют рассматривать методически правильное лечение рецидивов неблагоприятно текущей ЯБ с пилорoduodenальной локализацией язвенных дефектов как один из путей замедления и гармонизации естественного старения, что позволяет исходя из современных представлений [7,12] считать адекватную терапию неблагоприятно текущих пептических пилорoduodenальных язв одним из направлений увеличения продолжительности предстоящей жизни и профилактики злокачественных опухолей различной локализации.

### Литература

1. Аринчин Н.И., Аршавская И.А., Бердышев Г.Д. и др. Руководство по физиологии. Биология старения. Л.: Наука, 1982. С. 10—12.
2. Белозерова Л.М. Онтогенетический метод определения биологического возраста человека // Успехи геронтологии. 1999. Вып. 3. С. 143—149.
3. Вавилов А.М. Биологический возраст больных язвенной болезнью // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. 2002. < 17. С. 30—33.
4. Вавилов А.М. Сопутствующие заболевания у больных язвенной болезнью разного возраста // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. 2003. < 16. С. 157—158.
5. Вавилов А.М. Хронический бронхит и язвенная болезнь: особенности течения заболеваний при их сочетании // Сибирский медицинский журнал. 2004. Т. 19. < 1 С. 33—39.
6. Войтенко В.П., Токарь А.В., Плюхов А.М. Методика определения биологического возраста человека // Геронтология и гериатрия. Ежегодник. Биологический возраст. Наследственность и старение. 1984. С. 62—66.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика: перевод с английского. М.: Практика, 1999. 459 с.
8. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Шукин А.И. и др. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения

**Василов А.М.**

- больных с заболеваниями органов пищеварения. М.: Медицина, 2002. С. 12—19.
9. Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин В.В. Старение: механизмы и пути преодоления. М.: Биоинформсервис. 1999. 240 с.
  10. Дяттерев Н.Д. Язвенная болезнь. Минск: Вектор, 1998. 356 с.
  11. Лобезник Л.Б., Сухарева Г.В. Реабилитация больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Терапевт. архив. 2003. Т. 75. < 2. С. 70—71.
  12. Смирнова Т.М., Крутько В.Н., Донцов В.И. и др. Проблемы определения биовозраста: сравнение эффективности методов линейной и нелинейной регрессии // Профилактика старения. 1999. Вып. 2.

**Особенности старения больных язвенной болезнью**

- С. 88—96.
13. Снегирев Н.М., Годубеев М.Г., Михайлов Н.Г. Философские и социальные аспекты геронтологии и биологии старения. СПб.: Питер, 2001. С. 10—17; 175—198.
  14. Соколович Г.Е., Белобородова Э.И., Жерлов Г.К. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Томск: STT, 2001. 384 с.
  15. Шурко Н.М., Пантелеев Г.Н., Мансуров К.Л. Статистические методы в клинических исследованиях. М.: Эврика. 1997. 317 с.
  16. Stainton R.M. Duodenal ulcer. London: Internal Medicine, 1995. P. 28—54.
  17. Tytgat G.N., Noseh L. Gastric ulcer. London: Internal Medicine. 1997. P. 27—78; 104—125.

Поступила в редакцию 10.09.2004 г.