

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-48-58>

Демонстрация мультидисциплинарного подхода на примере оценки психовегетативного состояния у больных с различным течением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

Ковешников А. И., Зайцева А. А., Бродницкая Е. И., Морозов А. С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4, Россия

Для цитирования: Ковешников А. И., Зайцева А. А., Бродницкая Е. И., Морозов А. С. Демонстрация мультидисциплинарного подхода на примере оценки психовегетативного состояния у больных с различным течением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;200(4): 48–58. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-48-58

✉ Для переписки:

**Ковешников
Александр Игоревич**
koveshnikov@tvergma.ru

Ковешников Александр Игоревич, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней
Зайцева Александра Алексеевна, студентка 6 курса, факультета лечебное дело
Бродницкая Екатерина Ивановна, студентка 6 курса, факультета лечебное дело
Морозов Александр Сергеевич, студент 6 курса, факультета лечебное дело

Резюме

EDN: HKMWQL



Распространённость язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) и её мультифакторная этиология представляют большой интерес для исследователей. Мы заметили, что, помимо классических проявлений ЯБДК, пациенты сообщают о симптомах, определяющихся как депрессивный эпизод, снижение качества жизни, вегетативная дисфункция, нарушения сна. Было принято решение о сравнении наличия и выраженности неспецифических симптомов при осложнённой и неосложнённой форме ЯБДК. Нами было проведено обследование 110 больных, разделённых на две группы по 55 человек на основании формы течения заболевания. Обследование включало сбор жалоб, анамнеза, осмотр гастроэнтеролога, эзофагогастродуоденоскопию, клинический анализ крови + глюкоза, суточную интрагастральную pH-метрию, опросники для оценки основных неспецифических жалоб пациентов: госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, опросник КНЦ РАМН в адаптации Я. М. Рутгайзера и А. Г. Михайлова для пациентов с заболеваниями пищеварительного тракта, анкета балльной оценки субъективных характеристик сна А. М. Вейна и Я. И. Левина. Оценивая вегетативную дисфункцию, мы вычисляли индекс Кердо по формуле, а также применяли метод стандартных таблиц А. Д. Соловьёвой. Мы получили следующие результаты: у больных с осложнённым течением ЯБДК почти в два раза чаще диагностируется депрессия, чем у лиц с неосложнённым течением. Практически в два раза сильнее снижалось качество жизни опять же у больных с осложнённым течением ЯБДК. Что касается дисбаланса отделов вегетативной нервной системы, у пациентов с осложнённой формой он встречался гораздо чаще, причём, по сравнению с группой больных с неосложнённым вариантом ЯБДК, симпатикотония была представлена большим количеством человек. Выраженные нарушения сна были также ассоциированы с осложнённым течением ЯБДК. Сопоставив параметры наличия клинической или субклинической формы депрессии с преобладающим вариантом ВТ, мы заметили связь депрессии и симпатикотонии без привязки к осложнённому течению болезни. Отметим также тот факт, что нарушения сна при ЯБДК отличны от таковых при изолированной депрессии. Мы обнаружили связь снижения качества жизни с необходимостью лечения у пациентов с осложнённой формой ЯБДК; болезнь сильно ограничивает физические нагрузки, а также социальные и бытовые аспекты жизни, что может привести к депрессии. Происходит формирование «порочного круга».

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, язвенное кровотечение, перфорация язвы, депрессия, качество жизни, инсомния, вегетативный тонус

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-48-58>



Demonstration of a multidisciplinary approach on the example of assessing the psycho-vegetative state in patients with various courses of duodenal ulcer

A. I. Koveshnikov, A. A. Zaitseva, E. I. Brodnitskaya, A. S. Morozov

Tver State Medical University, 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

For citation: Koveshnikov A. I., Zaitseva A. A., Brodnitskaya E. I., Morozov A. S. Demonstration of a multidisciplinary approach on the example of assessing the psycho-vegetative state in patients with various courses of duodenal ulcer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;200(4): 48–58. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-48-58

Alexandr I. Koveshnikov, MD, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Hospital Therapy and Professional Diseases Department; ORCID: 0000-0002-1727-8952, Researcher ID: ABG-2856-2021

Alexandra A. Zaitseva, student of 6th year, Faculty of Medicine; ORCID: 0000-0002-2111-8919, Researcher ID: T-7498-2018

Ekaterina I. Brodnitskaya, student of 6th year, Faculty of Medicine; ORCID: 0000-0003-2119-5751, Researcher ID: ABF-6711-2021

Alexandr S. Morozov, student of 6th year, Faculty of Medicine; ORCID: 0000-0002-5203-5382, Researcher ID: ABF-6093-2021

✉ Corresponding author:

Alexandr I. Koveshnikov
koveshnikov@tvergma.ru

Summary

The prevalence and multifactorial etiology of duodenal ulcer disease (DUD) are of great interest to researchers. We have noticed that besides the usual symptoms of DUD, patients report about conditions what defined as a depressive episode, a decrease in quality of life, autonomic nervous system dysfunction, and sleep disorders. It was decided to compare the presence and severity of nonspecific symptoms in the complicated and uncomplicated form of DUD. We examined 110 patients divided into two groups of 55 people according to the form of the course of the disease. The examination included the collection of complaints, anamnesis, gastroenterologist's examination, esophagogastroduodenoscopy, common blood test + glucose test, long-term monitoring of intragastric pH-metry, questionnaires for assessing the main nonspecific complaints of patients: HADS, questionnaire of the National Cardiology Center of the Russian Academy of Medical Sciences in the Y. M. Rutgizer and A. G. Mikhailov's modification for patients with the digestive tract diseases, A. M. Vane and Ya. I. Levin's questionnaire for scoring subjective sleep characteristics. We calculated the Kerdo index and used the A. D. Solovyova's standard tables method, assessing autonomic dysfunction. We have obtained the following results: patients with a complicated course of DUD are diagnosed with depression twice as often as people with an uncomplicated course. Patients with a complicated course of DUD had the decreased quality of life almost twice as much. As for the departments of the autonomic nervous system imbalance, it was much more common in patients with a complicated form in comparison with the group of patients with an uncomplicated variant of DUD, sympathicotonia was represented by a large number of people. Appreciable sleep disorders were also associated with a complicated course of DUD. Comparing the parameters of the presence of a clinical or subclinical form of depression with the predominant variant of VT, we noticed a connection between depression and sympathicotonia with out reference to the complicated course of the disease. We should note that sleep disorders in DUD are different from those in isolated depression. We found a link between a decrease in the quality of life and the need for treatment in patients with a complicated form of DUD; the disease severely restricts physical activity, as well as social and everyday aspects of life, which can lead to depression. A "vicious circle" is forming.

Keywords: duodenal ulcer, ulcerative bleeding, ulcer perforation, depression, quality of life, insomnia, vegetative tonus

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) – это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся сезонностью и представленное морфологическим субстратом – дефектом слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки [1].

По разным данным распространённость язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

в мире исчисляется 5–15% (10–16%) населения [2]. Из 443 433 человек, госпитализированных в 2015 году по поводу язвенной болезни на материковой части Китая, 198 170 (44,69%) был поставлен диагноз «язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки» [3]. В Российской Федерации, согласно данным Росстата, на 2015 год зарегистрировано 25 076 человек, состоящих на диспансерном учёте по поводу

язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [4]. Статистика по язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки отдельно не сообщается. С 2010 по 2017 год на территории Российской Федерации отмечен рост заболеваемости ЯБДК с 18% до 26% [5].

Как видно из описанных выше материалов, ЯБДК является распространённым заболеванием, которое поражает людей по всему миру. Болезнь характеризуется как выраженным болевым синдромом и диспептическим расстройством, так и может протекать вовсе бессимптомно [6]. Именно поэтому так важно делать скрининговые обследования на предмет выявления изменений слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так в Китае при проведении рутинной эзофагогастродуоденоскопии 1108 бессимптомным обследуемым с января по декабрь 2017 года выяснилось, что у 100 (9,1%) из них была выявлена язвенная болезнь, причём у 64 человек (5,8%) обнаружилась ЯБДК, а у 8 (0,8%) – и ЯБДК, и язвенная болезнь желудка одновременно [7].

Язвенная болезнь (ЯБ) является мультифакторным заболеванием. К основным факторам риска относят инфицирование *Helicobacter pylori*, генетическую предрасположенность, вредные привычки (курение, чрезмерное потребление алкоголя), приём

ульцерогенных препаратов, употребление в пищу продуктов, приводящих к снижению pH в желудке [8]. Однако существуют и другие, более редко встречающиеся факторы риска: нервно-психическое перенапряжение, психо-эмоциональные расстройства, нарушения сна, вегетативная дисфункция [9]. Указанные факторы риска могут быть как причиной, так и следствием ЯБДК.

Отнесение ЯБ к разряду мультифакторных патологий обуславливает её коморбидность с пограничными психическими расстройствами, которая определяется у 51,8% больных ЯБДК [10].

ЯБ характеризуется не только болевым и диспептическим синдромом, но и различными неспецифическими проявлениями, такими как нарушение сна, развитие тревожных расстройств и депрессии, что в совокупности с другими показателями сказывается на качестве жизни пациента. Поэтому чрезвычайно важен междисциплинарный подход к проблеме диагностики и лечения данной патологии.

Изучив информацию по теме, мы приняли решение выявить, как в зависимости от наличия или отсутствия осложнений ЯБ меняется выраженность тревоги и депрессии, сон, вегетативный тонус и качество жизни пациента.

Материалы и методы

В период с 2014 по 2017 г. на базе гастроэнтерологического отделения ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», г. Тверь были проведены осмотр и обследование 248 больных гастроэнтерологического профиля с эндоскопически подтверждённым рецидивом язвенной болезни, в ходе которого мы собрали жалобы, анамнез пациента. Пациенты жаловались на абдоминальные боли, диспептический синдром. Реже определялись признаки депрессивного эпизода (гипотимия, ангедония, выраженная утомляемость, утрата интересов), ещё реже пациенты сообщали о нарушениях сна (трудности с засыпанием, беспокойный сон, частые ночные пробуждения). При объективном осмотре гастроэнтеролога были выявлены вегетативные нарушения, свидетельствующие о дисбалансе симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы: тахикардия/брадикардия, сухость во рту/слюнотечение, снижение/повышение потовыделения и другие.

Были определены критерии включения (возраст от 18 до 60 лет; клинически и эндоскопически подтверждённая язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, установленная не ранее 1 года до включения в исследование; неосложнённое течение заболевания; осложнения – перфорация язвы или кровотечение из язвы; наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании) и критерии исключения (эндоскопически подтверждённая язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, установленная ранее 1 года до включения в исследование; эндоскопически подтверждённая язвенная болезнь желудка; эндоскопически подтверждённая язвенная болезнь и желудка, и двенадцатиперстной кишки; стеноз

привратника желудка; стеноз двенадцатиперстной кишки; пенетрация язвы двенадцатиперстной кишки; приём ульцерогенных препаратов – нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидных препаратов – в течение предшествующих 3 месяцев; тяжёлая сопутствующая патология – сахарный диабет 1 и 2 типа, артериальная гипертензия II–III стадии, злокачественные новообразования; беременность), на основании которых была выделена выборка из 110 добровольцев, разделённых на две группы по 55 человек: 55 пациентов с неосложнённым течением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (средний возраст $29,7 \pm 6,09$ года; 29 мужчин (52,7%), 26 женщин (47,3%)) и 55 человек, которые не ранее, чем 1 год до включения в исследование, перенесли перфорацию дуоденальной язвы (26 человек) или кровотечение из неё (29 человек) (средний возраст $31,2 \pm 5,12$ год; 32 (58,2%) мужчины, 23 (41,8%) женщины).

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Далее всем участникам предложили заполнить ряд опросников, для выявления их психологических и вегетативных характеристик: госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety And Depression Scale), опросник КНЦ РАМН в адаптации Я. М. Рутгайзера и А. Г. Михайлова для пациентов с заболеваниями пищеварительного тракта, анкета балльной оценки субъективных характеристик сна А. М. Вейна и Я. И. Левина.

Для оценки вегетативного тонуса в сердечно-сосудистой системе использовалась стандартная формула для расчёта индекса Кердо, для которой

необходимо было измерить у пациентов диастолическое артериальное давление и частоту сердечных сокращений за 1 минуту.

Оценивая вегетативной тонус пищеварительной системы, мы выбрали метод стандартных таблиц А. Д. Соловьёвой, для чего был необходим не только полный объективный осмотр, но и измерение температуры кожи, массы тела, артериального давления, пульса. Были заданы вопросы о жажде, аппетите, наличии головокружений, характере мочеиспускания, тошноте, моторике кишечника, слюноотделении. Проведены клинический и биохимический анализы крови с определением содержания глюкозы в крови (ммоль/л). Для оценки кислотности желудочного сока проведена суточная интрагастральная рН-метрия. Данные об эмоциональных расстройствах и нарушениях сна были получены из соответствующих опросников.

Для расчёта размера выборки для каждой группы использовалась формула сравнения двух частот (статистическая мощность 80%, пороговый уровень статистической значимости 5%, минимально значимое различие 20%, согласно материалам пилотного исследования).

При статистической обработке рассчитывались среднее арифметическое, стандартная ошибка среднего. Применялся двухвыборочный t-критерий Стьюдента для независимых выборок с нормальным распределением и критерий согласия Пирсона для данных с неправильным распределением. Статистически значимыми считались различия между группами при $p < 0,05$. Чтобы выявить взаимосвязь между количественными признаками, использовался коэффициент корреляции Пирсона со стандартной оценкой силы связи.

Достоверность полученных результатов основана на достаточном объёме выборки, строгом следовании избранным критериям включения и исключения, исследовании всех переменных в полном объёме с формированием базы данных, релевантной статистической обработке полученных данных.

Для формирования базы данных, статистической обработки, построения таблиц и графиков использовались программы Statistica® 6.0 (StatSoft® Corp., Tulsa, OK, USA), Microsoft® Office® Excel® XP (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA).

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России.

Результаты исследования

Тревога и депрессия

Чтобы оценить наличие и степень выраженности тревожно-депрессивных расстройств, всем больным было предложено выразить свою степень согласия или несогласия с 14 утверждениями госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [11].

Каждому утверждению соответствует 4 варианта ответов, которые основываются на согласии или не согласии респондента с предложенным утверждением. Каждый вариант ответа соответствует цифровому значению (баллу) по нарастанию степени согласия от 0 (определённо не согласен) до 3 (полностью согласен). Оценка результатов происходит путём суммирования баллов по каждой из подшкал, причём от 0 до 7 баллов соответствует значению нормы; 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

Все респонденты, попавшие под критерии включения, заполнили HADS. Были подсчитаны результаты подшкалы А (тревоги). Выраженность тревоги у больных ЯБДК была незначительной и не имела существенных различий между двумя группами. Показатели, подходящие под определение субклинически/клинически выраженной тревоги, были

зафиксированы у 10 (18,2%) человек из 1-й группы и 13 (23,6%; $p_{\chi^2} > 0,05$) – из 2-й группы.

Анализ подшкалы D (депрессии) показал, что в 1-й группе у 39 (70,9%) респондентов отсутствуют признаки депрессии, тогда как во 2-й группе – только у 28 (50,9%; $p_{\chi^2} < 0,05$). У 16 (29,1%) человек с неосложнённой ЯБДК была определена субклиническая и клиническая депрессия (13 и 3 человека соответственно), во 2-й группе эти состояния были диагностированы практически в половине случаев – 27 (49,1%; $p_{\chi^2} < 0,05$), по 21 и 6 соответственно.

Показатели среднего арифметического числа баллов по каждой подшкале и показатели среднеквадратического стандартного отклонения приведены в таблице 1. Было обнаружено статистически значимое различие в баллах по подшкале депрессии HADS между двумя группами лиц с осложнённым и неосложнённым течением ЯБДК ($8,4 \pm 0,21$) > ($7,3 \pm 0,23$). Значение в абсолютных числах (%) тоже было выше при осложнённом течении болезни 27 (49,1%) > 16 (29,1%).

Статистически значимые различия между группами были зафиксированы только при определении выраженности и распространённости депрессии, тогда как показатели тревоги были практически одинаковыми.

Таблица 1.

Выраженность тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с неосложнённым (Группа 1) и осложнённым (Группа 2) течением ЯБДК, баллы.

Подшкала HADS	Течение ЯБДК	
	1 группа, n=55	2 группа, n=55
A – тревога	6,3±0,25	6,9±0,22
D – депрессия	7,3±0,23	8,4±0,21*

Примечание:

* – статистически значимое различие между двумя группами ($p_{\chi^2} < 0,05$)

Качество жизни

Для изучения качества жизни (КЖ) больных использован опросник КНЦ РАМН, который был адаптирован для заболеваний пищеварительного тракта Я. М. Рутгайзером и А. Г. Михайловым.

Данный опросник применялся для того, чтобы выяснить, как наличие хронического заболевания пациента ограничивает его жизнедеятельность в различных сферах.

Пациентам предлагалось оценить свое отношение к представленным ограничениям по 4-балльной шкале, при этом были предложены следующие альтернативы: «очень переживаю» (–2 балла), «мне это неприятно» (–1 балл), «мне безразлично» (0 баллов), «мне это нравится» (+1 балл).

Далее производился расчет двух показателей: индекс выбранных шкал (ИВШ) – сумма шкал с положительным ответом; индекс качества жизни (ИКЖ) – алгебраическая сумма баллов по всем выбранным шкалам с учётом математического знака.

После прохождения пациентами анкетирования произведен анализ полученных данных, в результате которого было выявлено, что во 2 группе показатели КЖ значительно ниже, чем в 1 группе.

На КЖ пациентов с неосложненной ЯБДК негативно влияли необходимость соблюдения диеты во избежание алиментарной провокации абдоминальной боли и/или симптомов диспепсии, запрет курения, необходимость приема лекарственных препаратов, а также недопущение эмоциональных нагрузок.

По другим показателям у пациентов из этой же группы отмечалось незначительное снижение КЖ, а именно отсутствие значимых ограничений в отношении умственных и физических нагрузок, поездок в транспорте или трудовой деятельности, практически полное отсутствие негативного влияния болезни на социальные контакты и проведение досуга.

У пациентов из 2 группы КЖ было снижено существенно. В большей степени его снижает необходимость лечиться, избегать физических и эмоциональных нагрузок, ограничение трудовой деятельности и социальных контактов, в то время как необходимость соблюдения диеты и запрет курения влияют на КЖ не так существенно.

Таблица 2.

Параметры качества жизни по результатам опросника при различном течении ЯБДК, М±m баллы

Показатель опросника качества жизни	Вариант течения ЯБ	
	1 группа, n=55	2 группа, n=55
Индекс выбранных шкал	5,8±0,32	10,7±0,36*
Индекс качества жизни	-0,7±0,14	-1,3±0,15*

Примечание:

* – различие между группами по данному показателю статистически значимо ($p_{\chi^2} < 0,05$)

Дисбаланс симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы

Считается, что важную роль в развитии язвенной болезни (ЯБ) играет наличие вегетативного дисбаланса с повышением тонуса парасимпатического отдела нервной системы, а также может иметь место снижение тонуса симпатических нервов. Тем не менее ваготония является предметом дискуссии. В результате многочисленных исследований вегетативного тонуса (ВТ) путем использования вегетативных индексов, электрокоагулограммы, данных желудочной секреции, электрогастрограммы (ЭГГ) полученные результаты оказались противоречивыми [12]. Однако известно, что любой вид вегетативного дисбаланса может оказать пусковое влияние на возникновение рецидива ЯБ. [13].

При осложненном течении ЯБ, у пожилых больных и у пациентов, страдающих депрессией, значительно чаще наблюдалась симпатикотония [14].

Для того, чтобы выявить преобладание того или иного отдела вегетативной нервной системы (ВНС) необходимо оценить вегетативный тонус.

Вегетивный тонус – это функциональное преобладание одного из отделов ВНС или состояние их динамического равновесия (эйтония). Оценка ВТ производилась с помощью индекса Кердо (ИК) и по таблицам А. Д. Соловьевой.

При этом индекс Кердо рассчитывался по следующей формуле и оценивал ВТ в сердечно-сосудистой системе:

$$\text{ИК} = (1 - \text{ДД} \div \text{ЧСС}) \times 100,$$

где ИК – индекс Кердо, или вегетативный индекс, ДД – диастолическое давление; ЧСС – частота сердечных сокращений в 1 мин.

Если ИК равен нулю – это признак нормотонии (эйтонии). Если он имел положительные значения –

диагностировалась симпатикотония, отрицательные – ваготония.

Для исследования общего ВТ и тонуса в пищеварительной системе использовались таблицы А. Д. Соловьевой.

Таблица 3.

Определение вегетативного тонуса по данным индекса Кердо при различном течении ЯБДК, абс. (%)

Вегетативный тонус	Течение ЯБДК	
	1 группа, n=55	2 группа, n=55
Эйтония	19 (34,5)	9 (16,4)*
Ваготония	27 (49,1)	26 (47,3)
Симпатикотония	9 (16,4)	20 (36,4)*

Примечание:

* – различие между группами по данному показателю статистически значимо ($p_{\chi^2} < 0,05$)

Показатель	Течение ЯБДК	
	1 группа, n=55	2 группа, n=55
Общий вегетативный тонус		
Эйтония	16 (29,1)	11 (20,0)
Ваготония	30 (54,5)	24 (43,6)
Симпатикотония	9 (16,4)	20 (36,4)*
Вегетативный тонус в пищеварительной системе		
Эйтония	18 (32,7)	15 (27,3)
Ваготония	32 (58,2)	17 (30,9)*
Симпатикотония	5 (9,1)	23 (41,8)*

Таблица 4.

Определение вегетативного тонуса по таблице А. Д. Соловьевой при различном течении ЯБДК, абс. (%)

Примечание:

* – различие между группами по данному показателю статистически значимо ($p_{\chi^2} < 0,05$)

По данным индекса Кердо у половины больных обеих групп ЯБДК была выявлена ваготония, во 2 группе было в 2 раза больше пациентов с симпатикотонией.

Данные, полученные при анкетировании с использованием таблицы А. Д. Соловьевой отличались от результатов при использовании индекса Кердо (таблица 3).

Нарушения сна

Традиционно такие нарушения сна, как бессонница, то есть длительная задержка сна, нарушения непрерывного сна, а также ранние утренние пробуждения, связывают с проявлением психических расстройств, чаще всего с депрессией [15]. Отмечаются признаки нарушения сна и при язвенной болезни: сокращение продолжительности и беспокойство сна. Усталость как основной неспецифический клинический симптом синдрома хронической усталости (СХУ), сопряжённый со многими соматическими заболеваниями, а также с язвенной болезнью, приводит к дневной сонливости, синдрому беспокойных ног, что в свою очередь может привести к депрессии [16].

Данные о нарушениях сна противоречивы, поэтому, чтобы оценить, являются жалобы пациентов на нарушения сна следствием язвенной болезни или депрессии, было принято решение о расширении исследования за счёт оценки степени выраженности инсомнии по шкале А. М. Вейна и Я. И. Левина, которая включает в себя шесть показателей, оцениваемых в рамках 5-балльной системы: время засыпания (от 5 баллов – «мгновенно» до 1 балла – «очень долго»), продолжительность сна (от 5 баллов – «очень долгий» до 1 балла – «очень короткий»), количество ночных пробуждений (от 5 баллов – «нет» до 1 балла – «очень часто»), качество сна (от 5 баллов – «отличное» до 1 балла – «очень плохое»), количество сновидений (от 5 баллов – «нет» до 1 балла – «множественные»), качество утреннего пробуждения (от 5 баллов – «отличное» до 1 балла – «очень плохое») [9].

Определение наличия или отсутствия инсомнии по данной шкале происходит путём сложения

При неосложненном течении ЯБДК более чем у половины пациентов наблюдалась ваготония, симпатикотония была выявлена у 16,4%. Около трети больных осложненной ЯБДК были симпатикотониками, что в два раза больше, чем в 1 группе. По отношению к эйтонии и ваготонии статистически значимых различий получено не было.

баллов по всем показателям, причём максимальное количество – 30 баллов. Не менее 22 баллов должен набрать человек, который не страдает инсомнией. От 19 до 21 балла определяется пограничное состояние. Если респондент набрал менее 19 баллов, это стоит расценивать как клиническое проявление инсомнии.

Анализ результатов опросника лиц с ЯБДК показал, что среди пациентов 2-й группы наблюдается высокая распространённость нарушений сна. У более чем трети опрошенных с осложнённой ЯБДК согласно шкале инсомнии определялись нарушения сна, у 24 (43,6%) человек диагностировано пограничное состояние. В 1-й группе у 45,5% человек проблемы со сном отсутствовали, клинически значимое нарушение сна выявлено у 16,3%, ещё у 38,2% состояние сна оценивалось как пограничное. Результаты представлены в таблице 5.

Важно отметить, что пациенты преимущественно испытывали трудности с засыпанием и прерывистый сон, что не характерно для проявлений депрессии – преимущественно ранних пробуждений. Исходя из полученной информации, можно сделать вывод, что нарушения сна являются именно следствием ЯБДК, а не проявлением депрессии, вызванной ЯБДК. Вероятно, ночной сон могут нарушать явления диспепсии (изжога, болевой синдром, ночной голод), которые присущи ЯБДК. С другой стороны, нарушения сна провоцирует описанный выше СХУ, который прежде всего проявляется усталостью, снижением работоспособности и в конце концов приводит к депрессии. Формируется «порочный» круг [16–18].

Качественный показатель нарушения сна	Вариант течения ЯБДК	
	1 группа, n=55	2 группа, n=55
Отсутствие нарушений сна	25 (45,5)	11 (20,0)*
Пограничное состояние	21 (38,2)	24 (43,6)
Наличие нарушений сна	9 (16,3)	20 (36,4)*

Таблица 5.

Качественный показатель нарушения сна у больных ЯБДК при неосложнённом (Группа 1) и осложнённом (Группа 2) течении ЯБДК, абс. (%)

Примечание:

* – статистически значимое различие между двумя группами ($p_{\chi^2} < 0,05$)

Взаимосвязь психического статуса пациентов с осложнённой и неосложнённой ЯБДК с дисбалансом вегетативной системы

При сопоставлении данных о преобладании того или иного варианта ВТ и наличия или отсутствия депрессии выявлена следующая связь (таблица 6). В 1 группе подавляющее большинство пациентов (81,2%) с диагностированной депрессией являются симпатикотониками. Что касается осложненного течения –

пациенты с диагностированной субклинической или клинической депрессией также в большинстве своем являются симпатикотониками (77,8%). Эти данные свидетельствуют о тесной связи между психическим статусом и вегетативным тонусом, что и обуславливает ЯБДК как мультифакторное заболевание.

Таблица 6.
Вегетативный тонус больных ЯБДК (по таблице А. Д. Соловьевой) по группам при выявленной депрессии, абс. (%)

Вегетативный тонус	Течение ЯБДК	
	1 группа, n=16	2 группа, n=27
Эйтония	1 (6,3)	3 (11,1)
Ваготония	2 (12,5)	3 (11,1)
Симпатикотония	13 (81,2)	21 (77,8)

Примечание:
* – различие между группами по данному показателю статистически значимо ($P_{\chi^2} < 0,05$)

Обсуждение полученных результатов

Благодаря работам Ганса Селье, в которых он не только впервые ввёл термин «стресс», но и описал классическую триаду стресса, мы знаем о том, что чрезмерные стрессовые реакции приводят не только к гиперплазии коры надпочечников и субинволюции тимуса, но и к образованию гастроинтестинальных геморрагических эрозий и язв [19]. В 2005 году B. J. Marshall и J. R. Warren получили Нобелевскую премию за открытие причинно-следственной связи *Helicobacter pylori* с развитием язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [20]. Однако не во всех случаях заболевания выявляется инфицирование *H. pylori*, поэтому нельзя списывать со счетов и роль стресса в образовании дефектов слизистой оболочки гастроинтестинальной зоны в составе мультифакторной этиологии язвенной болезни [9, 20–21].

Для язвенной болезни двенадцатиперстной кишки как заболевания, тесно связанного со стрессовым фактором, характерна ассоциация с невротическими расстройствами. Около трети больных с ЯБДК жалуются на тревогу, инсомнию, снижение или отсутствие аппетита, повышенную раздражительность, утрату интересов, снижение работоспособности [22]. Однако большинство пациентов не связывают данные симптомы с основным заболеванием, довольно часто игнорируют их или самостоятельно пытаются их купировать не всегда обоснованной терапией.

В исследовании Patriquin M. A. и Mathew S. J. сообщается о негативном влиянии хронического стресса на психическое состояние человека, тогда как однократный кратковременный стресс имеет положительные стороны и является компонентом адаптивного синдрома. Хронические стрессовые реакции организма приводят к дисбалансу нейроэндокринной, вегетативной и поведенческой систем, что в дальнейшем может повлечь за собой развитие психических расстройств, включая генерализованное тревожное расстройство (ГТР) [23].

Исследование, проведённое в Ираке, доказывает связь ГТР и язвенной болезни как желудка, так и двенадцатиперстной кишки: у пациентов с язвенной болезнью ГТР встречалось почти в 2 раза чаще [24].

Результаты нашего исследования показывают, что тревога встречается у каждого 5-го человека с ЯБДК и не зависит от наличия или отсутствия осложнений болезни.

Согласно результатам общегеномного объединения исследования (genome-wide association study – GWAS), проведённого на 456 327 генетических материалах, у 3,7% (16 884) обладателей которых в анамнезе имели заболевание язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, обнаружена генетическая взаимосвязь между ЯБДК и тяжёлой формой депрессии с помощью анализа данных наблюдений и статистического анализа MR-модели [25]. По данным проходившего на протяжении 28 лет популяционного когортного исследования, в котором приняло участие 3365 здоровых добровольцев в возрасте 30–60 лет, язвенная болезнь кишки в итоге была диагностирована у 166 человек, что авторы исследования связали с психической уязвимостью субъектов, подвергшихся данному заболеванию. Эти лица были более склонны к девиантному поведению, избегали общеизвестных принципов здорового образа жизни [26]. Данные проведённого в 2004 году опроса 14 499 заключённых в исправительных учреждениях США говорят о том, что есть чёткая связь между девиантным поведением и наличием психического расстройства у человека [27].

Недавно опубликованное исследование T. Davidson и соавт., проводившееся на 6472 респондентах, в очередной раз доказывает статистически значимую корреляцию между стрессом и развитием депрессии [28]. Доказана связь депрессии с нарушением интегративных процессов в серотониновых (5-НТ) рецепторах [29]. Влияние серотонина на ЖКТ было изучено на животной модели: высокая экспрессия серотонина в ЖКТ ускоряет опорожнение желудка и транзит в толстом кишечнике, обеспечивая тем самым гастроинтестинальную функцию [30]. Нарушение обмена серотонина влечёт к повышению уязвимости гастроинтестинальной слизистой оболочки, а значит и к повышению вероятности образования её дефектов.

В проведённом нами исследовании установлена закономерность распространённости

субклинически и клинически выраженной депрессии у больных ЯБДК, причём ассоциация с осложнённым течением была выше в 1,7 раз.

Как уже было сказано, при обследовании пациентов с ЯБ недостаточно данных объективного исследования для комплексной оценки их состояния. Необходимо учитывать психологический и социальный комфорт пациента в процессе жизнедеятельности, так как наличие данного заболевания значительно отражается на КЖ пациента. При этом понятие КЖ подразумевает интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального состояния больного, основанную на его субъективном восприятии. Для этих целей применяются специально разработанные опросники [31–33].

Д. В. Бондарева и соавт. сравнили показатели КЖ пациентов с ЯБДК в фазе обострения при стационарном и амбулаторном лечении, используя короткую версию опросника SF-36, позволяющую оценить психологический и физический компонент здоровья. Было выявлено, что наличие язвы незначительно ограничивало повседневную физическую активность у стационарных и амбулаторных больных. В процессе лечения улучшалось физическое и психическое здоровье пациентов из обеих групп, но статистически значимой разницы не было, что, вероятно, связано с малым количеством времени после лечения. Важно отметить, что после проведённого стационарного лечения КЖ повышалось быстрее и более значимо, несмотря на низкий его балл в начале исследования, что, возможно, связано с поддержкой психофизического благополучия пациента при госпитализации. Таким образом, различная тактика ведения пациентов может по-разному влиять на КЖ [31].

В ходе двухлетнего исследования, проведенного в г. Саранск с участием 85 пациентов с ЯБДК было выявлено снижение физического, психологического и социального аспектов КЖ по сравнению с данными здоровых респондентов на 21,3%–49,7%. Также отмечено, что, чем старше пациент и чем длительнее протекает его заболевание, тем ниже уровень КЖ. После проведенного лечения уровень КЖ повысился на 18,3%–32,6% [33].

При проведении противоязвенной терапии КЖ изменялось в зависимости от наличия или отсутствия в терапии мелатонина, который обладает влиянием на моторику ЖКТ. Так, в Петрозаводске было обследовано 80 пациентов, разделённых на две группы, одна из которых получала стандартную трёхкомпонентную схему лечения, вторая – ту же терапию, но с добавлением мелатонина. КЖ оценивали по шкале оценки патологических симптомов ЖКТ (Gastrointestinal Symptom Rating Scale – GSRS) дважды: до начала терапии и по истечении 14 дней. Также с учетом особенностей фотопериодизма каждая из групп была разделена на подгруппы, в которых приём мелатонина осуществлялся в различные месяцы года. В результате КЖ повысилось у пациентов из обеих групп. Однако при приёме мелатонина, в особенности, в период нарастания и максимальной продолжительности светового дня, показатель КЖ был всё же выше [32].

Таким образом, мониторинг КЖ у больных ЯБ с использованием различных опросников с последующим анализом данных помогает разработать и скорректировать тактику ведения пациентов, способствует индивидуализации лечения для получения наилучших результатов [32, 34].

Согласно нашему исследованию, группа пациентов с осложнённым течением ЯБДК отличалась более низким показателем качества жизни, по сравнению с группой течения заболевания без осложнений. Показатель качества жизни в каждой из указанных групп был снижен за счёт различных компонентов. При том, те показатели, которые в большей степени оказывали негативное влияние на КЖ первой группы, были несущественны для второй, и наоборот.

В норме существует функциональный баланс симпатического и парасимпатического отделов ВНС. В случае истощения функциональных возможностей организма, недостаточности компенсаторно-приспособительных реакций происходит нарушение равновесия между двумя отделами ВНС.

По результатам исследования David J. Levinthal и Peter L. Strick, проведенного на крысах, различные области коры головного мозга контролируют функции ЖКТ как через парасимпатический, так и симпатический отдел ВНС: островковая доля, инфраламбическая и предламбическая медиальная префронтальная кора влияют на парасимпатический отдел, а за симпатическое влияние отвечают первичная моторная кора, первичная соматосенсорная кора и вторичная моторная кора головного мозга. При этом парасимпатическое влияние выражается в увеличении желудочной секреции и усилении сократительной способности гладких мышц, в то время как симпатический отдел оказывает противоположные эффекты [35]. Так как ЖКТ имеет одностороннюю парасимпатическую иннервацию, можно говорить о том, что ее угнетение является неблагоприятным прогностическим признаком. Вследствие этого может отмечаться дискоординация антродуоденальной моторики, а это в свою очередь приводит к нарушению «антродуоденального тормоза», ускорению пропульсии, снижению буферного действия пищи и подавлению дуоденогастрального рефлюкса.

По данным исследования Я. М. Вахрушева и М. С. Бусыгина, где изучалось состояние ВНС с оценкой вегетативного тонуса. У больных ЯБДК с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью (ХДН) преобладала симпатикотония, тогда как у больных ЯБДК без сопутствующей ХДН выявлялась ваготония. Авторы оценивали ХДН путем анализа данных контрастной дуоденографии и полостной манометрии. В дизайн нашего исследования такая оценка не входила, в связи с чем мы не определяли этот показатель [36].

Kosynskyi O. V. установил, что желудочно-кишечные кровотечения чаще встречаются у симпатотоников, а перфорации язв – у ваготоников [37].

В исследовании О. В. Синяченко и соавт., проведенном в г. Лиман, Украина с участием 1261

больного с язвенными гастродуоденальными кровотечениями оценивали преобладание того или иного отдела ВНС. В результате обследования ваготония была выявлена у 4,0%, симпатикотония – у 54,0%, эйтония – у 41,1%, то есть соотношение ваготония: симпатикотония: эйтония составило 1: 14: 10. Эти данные коррелируют с данными, полученными в нашем исследовании, где у больных из 2-й группы превалировала симпатикотония как по данным индекса Кердо, так и при определении вегетативного тонуса по таблицам А. Д. Соловьёвой. Исследователи выявили связь: от преобладания того или иного отдела ВНС зависело количество рецидивов кровотечений и, соответственно, выживаемость больных, при этом летальный исход чаще наблюдался при симпатикотонии, а ваготония характеризовалась большей частотой случаев каплевого кровотечения из язв, некрозов и геморрагий на их дне [38].

Изучая различные подходы к выявлению превалирующего влияния отделов ВНС, можно обнаружить несущественные различия в результатах при использовании индекса Кердо и таблиц А. Д. Соловьёвой. По индексу Кердо оценивают ВТ в сердечно-сосудистой системе, а по таблицам А. Д. Соловьёвой можно оценить не только ВТ в целом, но и конкретно в пищеварительной системе.

У пациентов с осложнённым течением ЯБ все показатели, за исключением высокой кислотности желудочного сока, указывают на преобладание симпатикотонии по таблицам А. Д. Соловьёвой. Пациентов с ваготонией в той же группе наблюдалось значительно меньше, в то время как по данным индекса Кердо она выявлялась у половины больных. Это подтверждает недостаточную информативность диагностики ВТ при использовании индекса Кердо.

Помимо выше описанных признаков, при ЯБДК нередко определяются нарушения сна, которые

могут быть как проявлением ЯБ, так и следствием осложнений ЯБ – пограничного расстройства личности, дисфункции ВНС, снижения КЖ [15–16].

При проведении перекрёстного трёхмесячного исследования, заключающегося в анкетировании 475 студентов, были получены следующие результаты: чем выше сумма баллов по шкале воспринимаемого стресса (Perceived Stress Scale-10 – PSS-10) с сопутствующей инсомнией, тем выше предполагаемый уровень тревожности [39].

Исследователями также выявлено, что увеличение активности симпатической вегетативной нервной системы соотносится с депрессией или с приёмом антидепрессантов, что сопоставимо с результатами нашего исследования [25]. Таким образом стимуляция симпатического отдела ВНС приводит к сужению сосудов, а соответственно и к редукции кровотока в слизистой оболочке ЖКТ, что также является фактором риска развития язв [40]. Эти данные подтверждаются проведённым нами исследованием, в котором инсомния была выявлена у четверти обследованных и превалировала более чем в 2 раза у пациентов с осложнённым течением ЯБДК. В основном это было связано с нарушением засыпания и беспокойным сном с частыми пробуждениями, что не характерно для депрессии.

Все эти данные пересекаются с результатами, полученными при проведённом исследовании о влиянии стрессовых факторов как на психическое состояние обследуемых, так и на прогрессирование заболевания, и указывают на важность выявления тревоги, депрессии, последствий дисбаланса вегетативной системы и сопряжённого с ними показателя – качества жизни человека. Необходимо также тщательно изучать наличие клинических проявлений инсомнии и дифференцировки её причин, ввиду жалоб пациентов на нарушения сна.

Заключение

Данное исследование продемонстрировало важность комплексного междисциплинарного подхода к ведению пациентов с ЯБДК как психосоматического заболевания, так как данное заболевание ведёт к значительному снижению качества жизни, причём у пациентов, перенесших деструктивные осложнения, этот параметр снижен в большей степени. Также немало важно отметить, что на снижение КЖ в разных группах влияют диаметрально противоположные факторы: если при неосложнённом течении пациентов беспокоили необходимость соблюдения диеты, отказа от вредных привычек, а также постоянного приёма лекарственных препаратов, то у пациентов, перенёвших осложнения ЯБДК на первый план выступали ограничения трудовой деятельности, социальных контактов, а также обязанность избегания физических

и эмоциональных нагрузок во избежание ещё большего усугубления болезни.

Все эти факторы могут повлиять на формирование пограничных расстройств личности, таких как депрессия и генерализованное тревожное расстройство. Вопрос о том, какое из этих проявлений первично, ЯБДК спровоцировало депрессию, или наоборот, остаётся открытым и требует дальнейших исследований.

Однозначно отметим, что описанные проявления можно заподозрить на ранних стадиях – гипотимия, астения, пограничные нарушения сна, – что, безусловно, требует наблюдения пациента, помимо терапевта или гастроэнтеролога, ещё и, как минимум, медицинского психолога, чтобы не только помочь пациенту справиться со своей болезнью, но и предупредить развитие тяжёлых форм психических расстройств.

Литература | References

- Dunlap JJ, Patterson S. Peptic ulcer disease. *Gastroenterol Nurs*. 2019;42(5):451–454. doi: 10.1097/SGA.0000000000000478
- Sagadatova Yu.R., Khasanov A.G., Sufiyarov I.F., et al. Pulcer disease in women. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(8):160–166. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-192–8–160–166
Сагадатова Ю.Р., Хасанов А.Г., Суфияров И.Ф. и соавт. Язвенная болезнь у женщин. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;(8):160–166. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-192–8–160–166
- Zheng Y., Xue M., Cai Y., et al. Hospitalizations for peptic ulcer disease in China: Current features and outcomes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(12):2122–2130. doi: 10.1111/jgh.15119
- [The incidence of the entire population of Russia in 2015. Statistical materials: Ministry of Health of the Russian Federation]. Department of monitoring, analysis and strategic development of health care of the Federal State Budgetary Institution «Central Research Institute for the Organization and Informatization of Healthcare» of the Ministry of Health of Russia. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2015-god> Access mode: 15.12.2021 r.
Заболеваемость всего населения России в 2015 году. Статистические материалы: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2015-god> (дата обращения: 15.12.2021 г.).
- Milyaev A.M. [The prevalence of peptic ulcer of the stomach and duodenum among the population of the Central Federal District for 2010–2017]. *Simvol nauki = Science symbol*. 2021;(6):151–153. (in Russ.)
Миляев А.М. Распространённость язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки среди населения центрального федерального округа за 2010–2017 гг. Символ науки. 2021;(6):151–153.
- Pyatenko Y.A., Sheptulin A.A. Peptic ulcer: does it changed identity? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(6):14–19. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–6–14–19
Пятенко Е.А., Шептулин А.А. Язвенная болезнь: изменила ли она свое «лицо»? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(6):14–19. doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–6–14–19
- Huang Y., Li H., Long X., et al. Lessons learned from upper gastrointestinal endoscopy in asymptomatic Chinese. *Helicobacter*. 2021;26(3): e12803. doi: 10.1111/hel.12803
- Khasanov A.G., Sufiyarov I.F., Fayazov R.R., et al. Etiopathogenetic bases of the development of peptic ulcer disease (literature review). *Archivarius*, 2021;7(6(60)):16–18. (in Russ.)
Хасанов А.Г., Суфияров И.Ф., Фаязов Р.Р., и соавт. Этиопатогенетические основы развития язвенной болезни (обзор литературы). Архивариус, 2021;7(6(60)):16–18.
- Vlasov P.A., Kovesnikov A.I., Kolesnikova I.Yu. Depression and sleep disorders as predictors of the development of duodenal ulcer complications. *Upper Volga Medical Journal*. 2019;18(4):26–29. (in Russ.)
Власов, П.А., Ковешников, А.И., Колесникова, И.Ю. Депрессия и нарушения сна как предикторы развития осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Верхневолжский медицинский журнал. 2019;18(4):26–29.
- Koveshnikov AI [Features of food stereotype, postprandial changes in intragastric acidity and taste sensitivity in patients with duodenal ulcer]. Abstract of diss. Candidate of Medical Sciences, 01/14/04 – internal diseases. TSMU. Tver, 2018.
Ковешников А.И. Особенности пищевого стереотипа, постприандиальных изменений интрагастральной кислотности и вкусовой чувствительности у больных ЯБ ДПК. Автореферат дисс.к.м.н., 14.01.04 – внутренние болезни. ТГМУ, Тверь, 2018 г. URL: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/10318>
- Samões B., Fonseca D., Beirão T., et al. Anxiety and depression in SSC – assessing function, quality of life and gastrointestinal involvement. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;(80):1236. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1166
- Ivanov L.N., Kolotilova M.L., Ivanov. Neurogenic-genetic factors and mechanisms of peptic ulcer development. *Medicine in Kuzbass*. 2020;19(1):19–28. (in Russ.) doi: 10.24411/2687–0053–2020–10004
Иванов Л.Н., Колотилова М.Л., Иванов. Нейрогенно-генетические факторы и механизмы развития язвенной болезни. Медицина в Кузбассе. 2020;19(1):19–28. doi: 10.24411/2687–0053–2020–10004
- Panov A.A., Antonyan V.V., Antonyan S.V. PHYSIO-THERAPY METHODS OF CORRECTION OF AUTONOMIC DISORDERS IN DUODENAL ULCER. *Astrakhan medical journal*. 2017;12(1):90–95. (in Russ.)
Панов А.А., Антонян В.В., Антонян С.В. Физиотерапевтические методы коррекции вегетативных нарушений при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Астраханский медицинский журнал. 2017;12(1):90–95.
- Fisher A.J., Song J., Soyster P.D. Toward a systems-based approach to understanding the role of the sympathetic nervous system in depression. *World Psychiatry*. 2021;20(2):295–296. doi:10.1002/wps.20872
- Riemann D., Krone L.B., Wulff K., et al. Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacol*. 2020;(45):74–89. doi: 10.1038/s41386–019–0411-y
- Kuo C.F., Shi L., Lin C.L., et al. How peptic ulcer disease could potentially lead to the lifelong, debilitating effects of chronic fatigue syndrome: an insight. *Sci Rep*. 2021;(11):7520. doi: 10.1038/s41598–021–87018-z
- Lee D.W., Lee J., Kim H.R., Kang M.Y. Health-Related Productivity Loss According to Health Conditions among Workers in South Korea. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(14):7589. doi:10.3390/ijerph18147589
- Szabo S., Yoshida M., Filakovsky J., Juhasz G. “Stress” is 80 Years Old: From Hans Selye Original Paper in 1936 to Recent Advances in GI Ulceration. *Curr Pharm Des*. 2017;23(27):4029–4041. doi:10.2174/1381612823666170622110046
- Chey W.D. *Helicobacter pylori*: When We Should Treat. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(12):1829–1832. doi:10.14309/ajg.0000000000000425

20. Fink G. Selye's general adaptation syndrome: stress-induced gastro-duodenal ulceration and inflammatory bowel disease. *J Endocrinol.* 2017;232(3): F1-F5. doi:10.1530/JOE-16-0547
21. Rashina O.V., Churnosov M.I. Multi- Factor etio-pathogenesis of gastric and duodenal peptic ulcer disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;(8):154–159. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-192–8–154–159
22. Shuvaeva L.G., Nafikova A. Sh., Gabbasova L. V., Volevach L. V., Kryukova A. Ya. Psycho-emotional status of patients with peptic ulcer disease with prolonged dispensary observation. *Bashkortostan Medical Journal.* 2016;11(6 (66)):18–22. (in Russ.)
Шуваева Л. Г., Нафикова А. Ш., Габбасова Л. В. и соавт. Уровень тревожности больных язвенной болезнью при длительном диспансерном наблюдении. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2016;11(6 (66)):18–22.
23. Patriquin M.A., Mathew S.J. The Neurobiological Mechanisms of Generalized Anxiety Disorder and Chronic Stress. *Chronic Stress.* 2017;(1):2470547017703993. doi:10.1177/2470547017703993
24. Sahib A., Ali K., Salih E., et al. Generalized anxiety disorder in peptic ulcer patients. *Annals of Tropical Medicine and Public Health.* 2020;(23): 231–610. doi: 10.36295/ASRO.2020.231610
25. Wu Y., Murray G. K., Byrne E. M., Sidorenko J., Visscher P. M., Wray N. R. GWAS of peptic ulcer disease implicates *Helicobacter pylori* infection, other gastrointestinal disorders and depression. *Nat Commun.* 2021;12(1):1146. doi:10.1038/s41467–021–21280–7
26. Levenstein S., Jacobsen R. K., Rosenstock S., Jørgensen T. Mental vulnerability, *Helicobacter pylori*, and incidence of hospital-diagnosed peptic ulcer over 28 years in a population-based cohort. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(9):954–961. doi:10.1080/00365521.2017.1324897
27. Semenza, D.C., Grosholz, J. M. Mental and physical health in prison: how co-occurring conditions influence inmate misconduct. *Health Justice.* 2019;(7):1. doi: 10.1186/s40352–018–0082–5
28. Davidson T., Braudt D. B., Keers R., et al. Genome-wide stress sensitivity moderates the stress-depression relationship in a nationally representative sample of adults. *Sci Rep.* 2021;(11):20332. doi: 10.1038/s41598–021–98684–4
29. Borroto-Escuela D.O., Ambrogini P., Chruścicka B., et al. The Role of Central Serotonin Neurons and 5-HT Heteroreceptor Complexes in the Pathophysiology of Depression: A Historical Perspective and Future Prospects. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021; 22(4):1927. doi: 10.3390/ijms22041927
30. Aikiyo S., Kishi K., Kaji N., et al. Contribution of Serotonin 3A Receptor to Motor Function and Its Expression in the Gastrointestinal Tract. *Digestion.* 2021;(102):516–526. doi: 10.1159/000509209
31. Bondareva D. V., Kamyshnikova L. A., Efremova O. A., Khalaimova O. A. Evaluation of quality of life of patients with peptic ulcer disease of duodenum. *Pacific Medical Journal.* 2021;(3):79–82. (In Russ.) doi:10.34215/1609–1175–2021–3–79–82
Бондарева Д. В., Камышников Л. А., Ефремова О. А., Халаимова О. А. Оценка качества жизни пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;3(85):79–82.
32. Nikiforova N. A., Karapetyan T. A., Dorshakova N. V. Assessment of life quality in the patients with duodenal ulcer treated by melatonin therapy of under conditions of European North. *Klin. med.* 2017; 95 (8): 729–734. doi:10.18821/0023–2149–2017–95–8–729–734
Никифорова Н. А., Карапетян Т. А., Доршакова Н. В. Оценка качества жизни больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при терапии мелатонином в условиях Европейского севера. *Клиническая медицина.* 2017;95(8):729–734.
33. Polozova E.I., Trokhina I.E. Quality of life as criterion of efficiency of treatment of peptic ulcer of the duodenum in conditions comorbid pathology. *The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium",* 2019. Vol. 21. No 2, pp. 38–42. (in Russ.) doi:10.26787/nydha-2226–7425–2019–21–2–38–42
Полозова Э. И., Трохина И. Е. Качество жизни как критерий оценки эффективности лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в условиях коморбидной патологии. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс».* 2019;21(2):38–42.
34. Vapaev K.B., Irnazarov Sh.O. The role of melatonin in the regulation of the function of the gastrointestinal tract. *Modern innovations.* 2019;1(29):32–35. (in Russ.)
Вапаев К. Б., Ирнazarов Ш. О. Роль мелатонина в регуляции функции желудочно-кишечного тракта. *Современные инновации.* 2019;1(29):32–35.
35. Levinthal D.J., Strick P.L. Multiple areas of the cerebral cortex influence the stomach. *Proc Natl AcadSci USA.* 2020 Jun 9;117(23):13078–13083. doi: 10.1073/pnas.2002737117
36. Vahrushev Y.M., Busygina M.S. The evaluation of vegetative status, psycho-emotional state and quality of life in patients with ulcer stomach and duodeni disease associated with chronic duodenal incuffi ciensy. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;(6):20–25. (In Russ.)
Вахрушев Я. М., Бусыгина М. С. Оценка вегетативного статуса, психо-эмоционального состояния и качества жизни у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;6(142):20–25.
37. Kosynskyi O.V. Application of spectral analysis of the heart rhythm variability for estimation of the autonomic nervous system state in patients with ulcer disease. *KlinKhir.* 2006;(2):8–10. PMID: 16826806
38. Sinyachenko O. V., Gmoshinsky N. V., Selezneva S. V., Sokrut V. N. The role of vegetative portrait of patients with peptic ulcers of the stomach and duodenum complicated with bleeding. *International Neurological Journal.* 2019;3 (105):65–69. (in Russ.) doi: 10.22141/2224–0713.3.105.2019.169921
Синяченко О. В., Гмошинский Н. В., Селезнева С. В., Сокрут В. Н. Роль вегетативного портрета больных с пептическими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненными кровотечениями. *Международный неврологический журнал.* 2019;3(103):65–69.
39. Manzar M. D., Salahuddin M., Pandi-Perumal S. R., Bahammam A. S. Insomnia may mediate the relationship between stress and anxiety: a cross-sectional study in university students. *Nature and Science of Sleep.* 2021;(13):31. doi:10.2147/NSS.S278988
40. Ommurugan B., Vanishree R. Pharmacotherapy of Peptic Ulcer Disease and Latest Research. *Gastritis-New Approaches and Treatments. IntechOpen,* 2019. doi: 10.5772/intechopen.86386